

T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

NÖROPATİK AĞRI MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA
TRAMADOL-PARASETAMOL KOMBİNASYONUNUN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış ÇANKAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN

KONYA-2012

İÇİNDEKİLER

	İÇİNDEKİLER.....	I
	KISALTMALAR,	II
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	2
	2.1. Ağrının Tanımı.....	2
	2.2. Ağrı İle İlişkili Teoriler.....	2
	2.3. Ağrının Anatomik ve Fizyolojik Temelleri.....	4
	2.4. Ağrı Sınıflaması.....	8
	2.5. Tramadol.....	23
	2.6. Parasetamol.....	27
	2.7. Ratlarda Nöropatik Ağrıda Hayvan Modelleri.....	29
	2.8. Ağrı Değerlendirmesinde von Frey Metodu.....	31
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.	BULGULAR.....	36
5.	TARTIŞMA.....	39
6.	SONUÇ.....	44
7.	ÖZET.....	45
8.	SUMMARY.....	46
9.	KAYNAKLAR.....	47
10.	TEŞEKKÜR.....	51

KISALTMALAR

NSAİİ	: Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar
WDR	: Wide Dynamic Range nöron
AA	: Araşidonik asit
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
SP	: Substans P (P maddesi)
NO	: Nitrik Oksit
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri
NA	: Noradrenalin
KKH	: Kronik Konstriksiyon Hasarı
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
evF	: Elektronik von Frey
HIV	: Human immün yetmezlik virüsü
PHN	: Postherpetik nevralji
KRAS	: Kompleks rejyonel ağrı sendromu
NA	: Noradrenalin
PGE₂	: Prostaglandin E2
OVLT	: Organum vasculosum laminae terminalis
PSL	: Parsiyel siyatik sinir ligasyonu
SSL	: Spinal sinir ligasyonu
SÜDAM	: Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden
NMDA	: N metil D aspartat
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
PG	: Prostaglandin
M1	: O- desmetil tramadol
CYP2D6	: Spartein oksijenaz
NAPQI	: N-asetil P benzokinonimin
G6PDH	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği
TENS	: Transkütanöz elektrik sinir stimulatorü
TAD	: Trisiklik antidepresan ilaç
AMPA	: Alfa amino 3 hidroksil 5 metil 4 isokzaselopropionik asit reseptörü
mGluR	: Metobotropik G-protein aracılı glutamat reseptörü
SSS	: Santral sinir sistemi
NGF	: Sinir büyüme faktörü
LPA	: Lizofosfatidik asit
TRP	: Transient reseptör potansiyeli
TRPV1	: Vanilloid reseptörü
cAMP	: Siklik AMP
MAPK	: Mitojenle aktive protein kinaz
TRPA1	: İrritanla aktive olan iyon kanalı
TRPM8	: Soğuk ile aktive olan iyon kanalı
EFNS	: Avrupa Nöroloji Cemiyetleri Federasyonu
OVLT	: Organum vasculosum laminae terminalis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrının oluşumundaki mekanizmaların aydınlatılması nöropatik ağrı kavramının anlaşılmasına neden olmuştur. Nöropatik ağrı “somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı” şeklinde kabul edilmektedir. (1). Travma, enflamasyon, iskemi, metabolik veya neoplastik bozukluklar gibi çok çeşitli hasarlar sonucunda gelişebilmektedir. Son yıllarda yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma, bu tanı ve tedavisi zor olan hastalık grubuna yaklaşmamızı kolaylaştırmasına rağmen nöropatik ağrı tedavisi halen zorluklar göstermektedir (2).

Günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde antidepresanlar, antikonvülzanlar, topikal medikasyonlar (lidokain, kapsaisin), lokal anestezipler, tramadol ve opioidler, gibi birçok ilaç ve girişimsel yöntemler kullanılmaktadır (3). Nöropatik ağrının tedavisinde primer amaç tek ajanla ağrının hafifletilmesidir. Ancak rutin pratikte monoterapi ile bu her zaman sağlanamamaktadır. Kompleks ve dirençli durumlarda iki ya da daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına sıklıkla ihtiyaç vardır (4).

Zayıf bir opioid olan tramadol hidroklorid nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Tramadol hem opioid analjezik, hem de monoamin geri alımını inhibe ederek etki eden farmakolojik bir ajandır (5). Çoklu etki mekanizması, güçlü etkisi, ciddi yan etki olasılığının azlığı ve düşük bağımlılık potansiyeli ile tramadol hem hastane, hem de ev tedavisinde güvenle kullanılabilir bir ajandır (6,7). Ciddi nöropatik ağrı ataklarında, kansere bağlı nöropatide, akut nöropatik ağrıda ve ilk seçenek ajanın doz titrasyonunu sağlamada tramadol önerilmektedir (8). Ayrıca özellikle yaşlı hastalarda iyi tolere edilemeyen trisiklik antidepresanlara veya antikonvülzanlara bir seçenek olarak sunulmuştur (9).

Basit analjezikler diye adlandırdığımız parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) nöropatik ağrıda genellikle etkisizdirler (10,11). Fakat son yıllarda nöropatik ağrı tedavisinde basit analjeziklerin diğer ilaçlarla birlikte kombine kullanımı önerilmektedir (12-14). Özellikle inatçı nöropatik ağrıda parasetamolün tedaviye ilave edilmesinin oldukça etkin olduğu rapor edilmiştir (15). Çalışmalarda parasetamolün antihiperalezik etkisi gösterilmiştir (16, 17).

Deneysel nöropatik ağrı modellerinde, tramadol ile birlikte birçok ajanın (ketamin, kodein, ibuprofen, oksikodon, hidrokodon, morfin) kullanımı değerlendirilmiştir (18-20). Bu nedenle bu çalışmada nöropatik ağrı modeli oluşturulan ratlarda parasetamol, tramadol ve parasetamol-tramadol birlikte kullanımının mekanik hiperalezi üzerine etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçekçi ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif, hoş olmayan bir duydur (21). Dil, din, cinsiyet, kültürel yapı insanın emosyonel özelliğini belirler. Ağrı, sinir lifleri ile taşınan objektif bir duyu olmakla beraber, emosyoneldir.

Sağlık hizmetini yerine getiren herkes için ağrıyı tanımak, değerlendirmek, anlamak ve tedavi etmek hizmetin ana hedefi olmalıdır. Ağrı tedavisinin gerekliliği uzun zamandan beridir temel insan hakları arasında yerini almıştır. Sağlık hizmeti organizasyonları için akreditasyon komisyonu tarafından ağrı 1999'da beşinci yaşamsal bulgu olarak tanımlanmıştır (22).

2.2. Ağrı İle İlişkili Teoriler

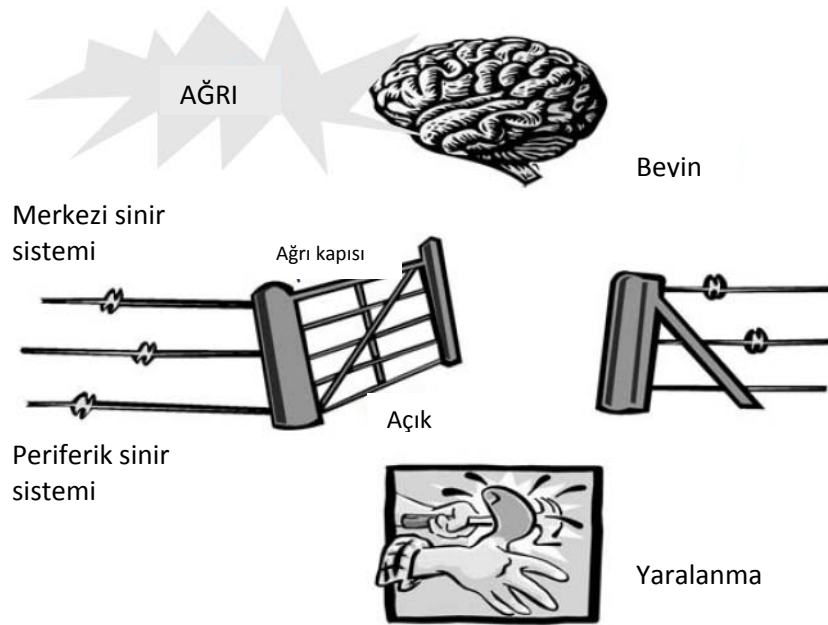
a. Spesifite Teorisi: 300 yıl öncesinde Descartes, ağrı oluşumuna adanmış özgün bir fizyolojik sistem bulunduğunu ileri sürmüştür. Her ağrılı uyarana mutlaka bir ağrı yanıtı gelişeceğini ima etmiştir. Von Frey tarafından ileri sürülen bu teoriye göre deri her biri uyarıldıklarında ağrı, basınç, sıcak, soğuk gibi farklı duyuları algılayan ayrı duysal noktalardan oluşan bir mozaiktir. Bu teorinin etkisi ile ağrıyı tedavi etmek için fizyolojik çalışmalar üzerinde büyük bir yoğunlaşma gerçekleşmiştir. Bunlara bağlı olarak ağrıyı tedavi etmek için; kordotomiler, rizotomiler ve kortikal ablasyonlar uygulanmış, ancak bunların faydası çok uzun süreli olmamıştır. Klinik gözlemler ağrı ile hasar arasındaki ilişkinin spesifite teorisinde olduğundan daha farklı olduğunu ortaya koymuştur (23,24).

b. Ağrıda Örüntü (Pattern) Modeli: Spesifite teorisine rakip olmuş ve yıllarca kabul edilmeyi beklemiştir. Goldscheider tarafından ileri sürülmüştür. İntensivite teorisi olarak da bilinmektedir. Bu teoriye göre duyumlar, spesifik olmayan sinir yolaklarında seyreden sinir uyarılarının frekanslarına göre şifrelenmektedir. Bir uyarının şiddeti arttıkça daha çok sayıda sinir uyarıları üretilecektir ve gitgide daha güçlü duyumlar üretilerek en sonunda ağrının tam olarak oluşması sağlanacaktır. Bu teoriye göre ayrı ayrı ağrı reseptörleri yoktur ve ağrı duyusu cilde uygulanan basınç veya ısı uyarılarının ortaya çıkardığı impulsların sonucudur. Günümüzde, spesifite ve örüntü modellerinin bir kombinasyonunun ağrının algılanmasına katkıda bulunduğu inanılmaktadır (23,24).

c. Ağrıda Sumasyon Teorisi: Bu teori santral sinir sisteminin periferik sistemlerden gelen uyarıları güçlendirdiğini, böylece basit bir dokunma gibi zayıf uyarıların ağrıya yol

açabildiğini öne sürmüştür. Bu teori sayesinde ilgi periferik yapılanmalardan santral sinir sistemine kaymıştır. Ancak daha sonra santral sinir sisteminin kendisine ulaşan uyarıları baskılayarak ağrıyı azaltabileceğinin gösterilmesi üzerine bu konudaki gelişmeler Wall ve Melzack'ın ufuk açıcı kapı kontrol teorisine uzanmıştır (23,24).

d. Ağrının Kapı Kontrol Teorisi: Bu teori ile mecazi bir kapının, spinal kordda ağrılı informasyonun santral sinir sisteminin daha yüksek merkezlerine akışını düzenlediği önerilmektedir (Şekil 1). Kapılar açık olduğunda ağrı uyarıcı bilgi beyne ulaşarak ağrıya neden olabilir. Kapılar kapandığında ise ağrı gerçekleşmeyecektir. Fizyolojik anlamda buradaki “kapı” nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılardır. Buna göre kapı afferent liflerle gelen ağrı uyarıcı bilgi, eksitator nöromedyatörlerin salınımı ile açılacaktır; oysa ağrılı olmayan uyarıların bulunduğu aferent lifler inhibitör nöromedyatörler salarak kapıyı kapatacaktır. Ayrıca, beyinden aşağı doğru spinal korda gelen yolaktaki (İnen ağrı inhibe edici yolak) uyarılar inhibitör nöromedyatörler salarak kapıyı kapatabilmektedirler. Bu teori ile kapıyı kapatarak ağrıyı tedavi etmek amacıyla transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), spinal kord stimülasyonu, akupunktur ve opioidler gibi santral etkili ilaçlar kullanıma girmiştir (23,24).



Şekil 1. Ağrı kapısı (23).

e. Ağrının Nöromatriks Teorisi: Ağrının nasıl bireye özgü olduğunu açıklamaya çalışmaktadır. Bu teoriye göre nöromatriks, genetik olarak önceden belirlenmiş nöronlardan oluşmaktadır ve gününbirlik yaşam boyunca uyarıların ortaya çıkardığı nöron aktiviteleriyle modifiye olmaktadır. Nöromatrikste oluşan sinir aktivitesi bize bilinçli farkındalık yaşatarak duyuları kendimize aitmiş gibi hissetmemizi sağlamaktadır. Bu teori, ampute edilmiş ekstremiteye ait ağrıların hissedildiği Fantom ekstremita ağrısı için makul bir açıklama getirmektedir (23,24).

Nosiseptif liflerde hasar ile oluşturulan aktivite “ağrı kapısı’ni” açarak beynin daha yüksek seviyelerine ulaşır ki; burada ağrı hissi olarak işlenecektir.

2.3. Ağrının Anatomik ve Fizyolojik Temelleri

2.3.1. Periferik yerleşimli reseptörler:

Doku hasarına neden olan uyarılar özgün reseptörleri (Nosiseptörler) aktive ederler. Nosiseptörler başlıca iki tiptedirler. Myelinsiz (C) ve myelinli (A-delta) nöronlarının serbest uçları (Tablo 1). Yüksek eşik değerli mekanoreseptörler mekanik deformasyonlara yanıt verirler. Polimodal Nosiseptörler ise zararlı uyarılara yanıtta rol alırlar; uyarılmalarında birçok kimyasallar rol alırlar. Bunlar başlıca hidrojen iyonları, bradikinin, histamin, prostoglandin, lökotrienler, serotonin ve sitokinlerdir. C polimodal nosiseptörler geniş yelpazedeki dokuları hasarlandıran enerjiye (kimyasal, termal, mekanik) yanıt verirler. Periferik sinirde bu reseptörler yavaş iletimli myelinize olmayan C-lifleri ile birlikte dirler. İnsan mikronörografi çalışmaları göstermiştir ki, C polimodal reseptör aktivitesi ile ilişkili primer afferent nöronal ileti uzamış yanıcı ağrı ile ilişkilidir. Delta mekano ısı reseptörleri daha heterojen bir grup oluşturmakla beraber genellikle sadece ağrılı mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. Bu reseptörler, daha hızlı iletimli ince, myelinli A-delta aksonları ile birleşirler. Nörografi çalışmalarında bu aksonların keskin ağrıyı algıladıkları gösterilmiştir (21,24).

Somatosensoryal reseptörler santral sinir sistemine belirli spinal kord segmentinden bilgi gönderirler ve böylelikle bir dermatom haritası ortaya çıkmaktadır. Santral sinir sisteminde somatosensoryal yollar kontralateral somatosensoryal kortekste sıralı biçimde projekte olurlar. Hassas biçimde duyuları işleyen somatosensoryal korteks geniş alanlar kaplayarak ‘homonkulus’u meydana getirir (23).

Tablo 1. Nöronların sınıflandırılması

Tip	İletim hızı (m/s)	Nöronçapı (mikron)	Özellikleri
A alfa	60-120	12-22	İskelet kası (Myelinli)
A beta	50-70	4-12	Dokunma, vibrasyon, hafif basınç (Myelinli)
A gama	35-70	4-12	İntrafuzal propriosepsiyon (Myelinli)
A delta	5-30	1-5	Primer nosiseptif afferent (Myelinli)
B	3-30	1.5-4	Otonomik pregangliyonik (Myelinli)
C	<3	<1.5	Primer nosiseptif afferent (Myelinli olmayan) Otonomik postgangliyonik (Myelinli olmayan)

2.3.2. Nosisepsiyonda yer alan nöromedyatörler:

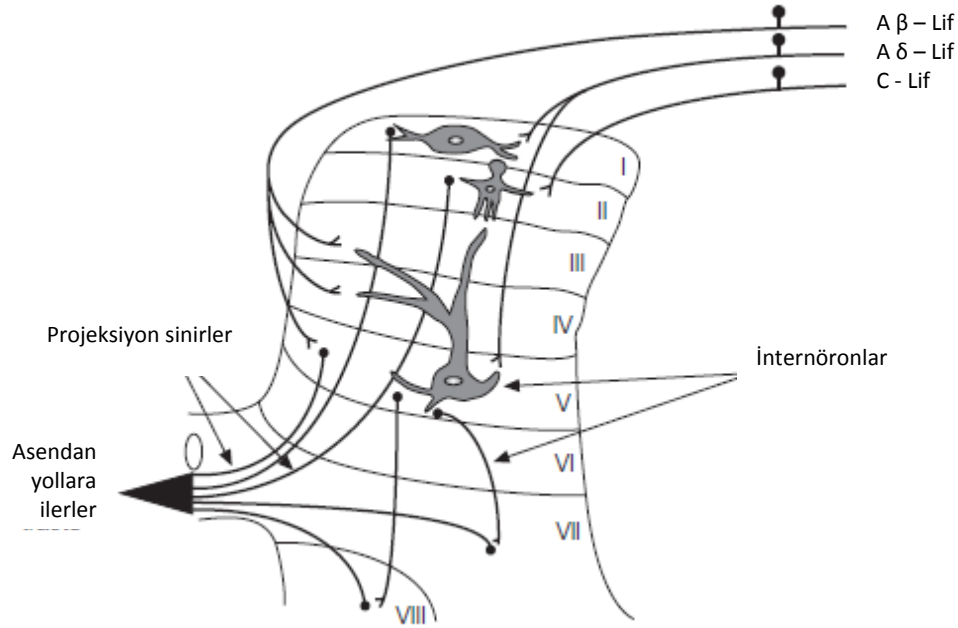
Ağrının algılanmasında rol alırlar ve farmakolojik tedavinin temelini oluştururlar (Tablo 2) (21,25).

Tablo 2. Nosisepsiyonda yer alan nöromedyatörler

Aminler Noradrenalin Serotonin	İnen yolakta modülasyon yaparlar
Opioid peptidler Enkefalinler Beta-endorfinler Dinorfinler	Nöroplazmada üretilerek akson terminaline taşınırlar. Opioid reseptörlere bağlanırlar (mü, delta, kapa) inhibitör olarak etkilidirler.
Non-opioid peptidler: SP, galanin, kolesistokinin, Anjiyotensin II, oksitosin, somatostatin, VIP	Çoğunlukla arka boynuz ve spinal traktusta bulunurlar.
Eksitatör aminoasitler: Glutamat	Gelişim, bellek, nöronal plastisitede etkilidirler
İnhibitör aminoasitler: Gama Amino Butirik Asit (GABA), Glisin	Ağrısız uyarılarla oluşan davranışları düzenlerler.
Diğerleri: Nitrik Oksit Kannabinoidler	Nitrik Oksit, L-arjininden sentezlenerek hasara yanıt olarak gelişen periferik ve santral sensitizasyonda rol alır. Kannabinoid-1 reseptörü aracılığıyla antinosisepsiyonda rol alırlar.

2.3.3. Primer afferent iletim:

Nosiseptörlerin terminalleri birleşerek aksonları meydana getirirler. Bu aksonların hücre gövdeleri dorsal kök veya trigeminal gangliyonda bulunmaktadır. Bu lifler spinal kord arka boynuzda sonlanırlar (Şekil 2). Spinal korda giren kökler çıkan ve inen dallara ayrılırlar. Bu dallar, spinal korda giriş yaptığı segmentin bir ya da iki segment yukarı veya aşağısından arka boynuza katılabilirler (23).



Şekil 2. Primer afferent nöronların spinal kordun arka boynuzunda sonlanmaları (23).

2.3.4. Arka boynuz:

Histolojik olarak laminalara bölünmüştür. Lamina II (substansiya jelatinoza) medulladaki trigeminal nukleustan filum terminaleye kadar uzanmaktadır. C lifleri burada sonlanırlar. A-delta lifleri ise lamina I ve V'te sonlanırlar. Liflerden afferent uyarılar alan laminalar ağrının modülasyonu ve lokalizasyonu için önemlidirler.

Lamina I'deki projeksiyon nöronlar lamina II'de sonlanan internöronlar aracılığıyla myelinli A-delta nosiseptörlerden doğrudan ve myelinsiz C nosiseptörlerinden de dolaylı olarak uyarılar alırlar. Lamina V nöronları ağırlıklı olarak Wide Dynamic Range (WDR) nöronlar tiptedirler; bunlar düşük eşikli uyarıları mekanoreseptörlerin geniş çaplı myelinli A-alfa liflerinden alırlar. Bununla birlikte, A-delta ve C nosiseptif afferentlerden doğrudan ve dolaylı uyarılar alırlar (21).

Ağrılı periferik uyarıların merkeze ne ölçüde iletileceği, arka boynuzda iletimi kontrol eden “kapıyı” iki ana düzenleyici mekanizmanın ne derecede kapalı tuttuğuna bağlıdır.

Arka boynuzda 3 tip nöron bulunmaktadır.

1. Nosiseptif spesifik nöronlar: Yalnızca ağrılı uyarılara yanıt verirler.
2. WDR: Çeşitli duyuşsal uyarılara yanıt verirler.
3. Düşük eşikli nöronlar: Sadece ağrısız uyarılara yanıt verirler.

2.3.5. Çıkan yolak:

Arka boynuzdaki ikincil nöronların aksonları spinal kordun anterolateral beyaz cevherinde kontrolateral spinotalamik ve spinoretiküler traktus içinde üst merkezlere çıkarlar. Lifler anterolateral kord içinde yukarıya çıkarlar ve beyin sapı retiküler formasyonu çekirdeklerine ulaşırlar. Buradan da ilerleyerek talamusa, hipotalamusa ve talamik intralaminar çekirdeklere ve sonuç olarak tüm serebral kortekse projekte olurlar. Bu sistemin somatotopik organizasyonu zayıftır. Ağrının emosyonel algısında rol almaktadır (24).

2.3.6. Beyin: Limbik sistem çok sayıda serebral korteks alanlarından ve subkortikal çekirdeklerden oluşmaktadır; ki afektif boyutla ilişkilidirler. Frontal lob ağrıyı işlemekte çok önemli rol alır ve ağrının kognitif boyutuna katkıda bulunur.

2.3.7. İnici yolak ile ağrı kontrolü:

Serotonin ve noradrenalin inisi inhibisyonda anahtar nörotransmitterlerdir. Anatomik olarak periakuaduktal gri madde kilit önemdedir. Talamus, hipotalamus, korteks ve spinotalamik traktus kollaterallerinden uyarılar alır (23).

Beyin sapı nöronları nosiseptif iletimi aşağıdaki mekanizmalarla kontrol etmektedir;

1. Dorsal boynuz hücrelerine doğrudan etki
2. Eksitatör dorsal boynuz nöronlarının inhibisyonu
3. İnhibitör nöronların eksitasyonu

2.3.8. Doku hasarlanması ile ağrı arasındaki ilişki:

Hasarlanma ile ağrının oluşumu arasında esnek bir yapılanma bulunmaktadır. Hasarın sonucu olarak nosiseptörlerin uyarılma eşikleri düşer ve ağrılı uyarılara verilen yanıtlar artar. Bir akson travma ile kesildiğinde proksimal ucunda şişlik veya nöroma formasyonu gelişir. Nöroma dokusunda iyon kanal proteinlerinin yapıları ve dağılımları değişmiştir; buna bağlı olarak spontan elektriksel aktivite gerçekleşir. Ektopik ateşleme hızı fiziksel, metabolik, kimyasal uyarılarla ve sempatik sistemin etkisiyle değişebilmektedir. Periferik

değişimlere santral sensitizasyon da eklenir. Santral sensitizasyon ağırlı uyarıların kolaylaşmış iletimi, ağırlı olmayan uyarılara duyarlılık ve spinal korda spontan impuls üretimi ile karakterizedir. Zamanla arka boynuzda C-lifleriyle iletilen uyarılara aşırı yanıt gelişmektedir, bu durum “wind-up” olarak tanımlanır (23,24).

2.4. Ağrı Sınıflaması

Modern ağrı sınıflaması nörofizyolojik mekanizmalar, ağrının süresi, ağrının etyolojisi, ağrının yayıldığı bölge dikkate alınarak oluşturulmuştur (Tablo 3)(21).

Tablo 3. Ağrı sınıflaması

Nörofizyolojik mekanizmalara göre	Nosiseptif (somatik/visseral), nöropatik (santral/periferik), psikojenik
Başlangıç süresine göre	Akut, kronik
Etyolojik faktörlere göre	Kanser ağrısı, PHN, orak hücreli anemiye bağlı ağrı, artrit ağrısı
Ağrı bölgesine göre	Baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı

2.4.1. Nörofizyolojik mekanizmalara göre ağrı

2.4.1.1.Nosiseptif Ağrı

Nosiseptörler santral sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Nosiseptörlerin uyarılmalarına bağlı olarak ortaya çıkarlar omuriliğe, oradan talamus ve serebral kortekse ağrıyı iletirler. Somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır (21).

a. Somatik Ağrı

Somatik sinir lifleriyle taşınmaktadır. Yüzeysel ve derin olarak sınıflanabilir. Yüzeysel somatik ağrı cilt, ciltaltı dokuları ve müköz membranlardan gelen uyarılarla gelişir. Çok iyi lokalize edilir ve keskin, batıcı, zonklayıcı veya yanıcı özelliktedir. Derin somatik ağrı ise kaslardan, tendonlardan, eklemlerden veya kemiklerden kaynaklanmaktadır. Künt ve sızlayıcıdır, iyi lokalize edilemez (Tablo 4) (23).

b. Visseral Ağrı

İç organlardan kaynaklanır. Sempatik sinir lifleriyle iletilir. Künttür, yavaş yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere (yansıyan ağrı) yayılır. Her organa karşılık gelen dermatomlarda hipersensitivite (aşırı hassasiyet) vardır (Tablo 4) (23).

Tablo 4. Somatik ve visseral ağrının özelliklerinin karşılaştırılması (23).

	Visseral	Somatik
Etkili uyarı	Direk travma etkisiz Distansiyon ve iskemi etkili	Direk travma etkili
Hasarın lokalizasyonu	Zayıf	Tam
Primer hiperaljezi	Evet	Evet
Sekonder hiperaljezi	Yansıyan yerde	Hasarın çevresinde
İlişkili otonom semptomlar	Sıkça	Nadiren

Visseral kaynaklı ağrının iletim mekanizmaları kutanöz sistemden farklıdır. Visseral sistemin fonksiyonu dış tehditlerden farklı olarak iç hastalıklara karşı koruma görevi yapmaktadır. Bundan dolayı yüksek şiddette termal ve mekanik uyarılar etkisizken visseral distansiyon, inflamasyon veya iskemi ve düz kas kontraksiyonu ağrıya neden olur.

2.4.1.2. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, IASP tarafından 1994'te "sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmıştır (26). Bu tanım nöropatik ağrıyı diğer ağrı tiplerinden ayırmakla birlikte tanısız özgünlüğü düşüktür ve anatomik yerleşimi tam olarak belirtmemektedir. Günümüzde ise Treede ve ark.'ın yaptığı ve genel kabul gören tanıma göre nöropatik ağrı, somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır. Nosiseptif ağrı, periferik nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu gelişir ve ağrılı stimulusa karşı korunma mekanizmasıdır. Buna karşın, nöropatik ağrı eksternal uyaran olmaksızın normalde zararsız bir uyarana karşı artmış spontan ağrı ile karakterizedir. Doku hasarı oluşturan patolojinin devam etmemesine karşın mevcuttur. Genellikle sinir hasarından uzunca bir süre sonra ortaya çıkar. Duyusal bozukluğun olduğu bölgede aralıklı, kısa süreli, batıcı, saplanıcı özelliktedir. Hoş olmayan uyuşukluk hissi, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, keçeleşme biçiminde tanımlanır. Tekrarlayan uyarılarla ağrı daha da artmaktadır. Somatosensoryel sistemin anormal uyarılması söz konusudur. İyi tedavi edilmeyen nöropatik ağrı duygu durum ve uyku bozukluklarına yol açmakta, hastaların iş ve sosyal hayatlarında limitasyonlara neden olmakta ve hayat kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından önemi giderek artmaktadır (27).

a. Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi

Ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, Batı toplumlarında yapılan çalışmalarda insidans %3,3-8,2 arasında bildirilmektedir (28). Bu geniş çaplı değişkenliğin nedeni farklı nöropatik ağrı durumlarının ölçülmesindeki zorluklardır. Tahmin edilebileceği üzere, nöropatik ağrıya neden olan diyabet, human immun yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, multipl skleroz gibi hastalığı bulunanlarda ve trigeminal nevralji, glossofarengeal nevralji, Postherpetik nevralji (PHN) gibi kesin veya şüpheli sinir hasarı bulunan kişilerde insidans yüksektir. Torakotomi, inguinal herni onarımı ve mastektomi gibi bazı cerrahi girişimlerden sonra da insidans yükselmektedir (22). Post mastektomi ağrı sendromu meme cerrahisi geçiren kadınların % 20'sinde görülebilmektedir (22).

Devam eden çalışmalar ortaya koymaktadır ki, nöropatik ağrı prevalansı artmaktadır. Bunun olası nedenleri arasında artan cerrahi uygulamaları, toplum yaşının artmasını ve özellikle yaşlı popülasyonda görülme sıklığı artan ağrılı diyabetik nöropati, PHN'yi sıralayabiliriz. Tüm bunlara ek olarak, kanser hastaları daha uzun yaşamaktadırlar ve kullanılan tedavi seçenekleri özellikle de kemoterapi nöropatiye yol açarak nöropatinin toplumdaki artan insidansına katkıda bulunmaktadır (22).

b. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Periferik sinir hastalıkları nöropatik ağrının en sık nedenidir. Diyabetik polinöropatinin ve kronik bel ağrısı ile ilgili nöropatilerin nöropatik ağrının en sık nedenleri oldukları bildirilmiştir. Nöropatik ağrı birçok jeneralize, simetrik polinöropatinin belirgin özelliklerinden biridir. Birçok hastada tüm araştırmalara rağmen, özellikle küçük liflerin başlıca tutulduğu durumlarda, polinöropatinin nedeni anlaşılabilir ve idiyopatik veya kriptojenik duysal polinöropati tanısı konur. Ancak saptanabilen ağrılı polinöropatiler içindeki en sık nedendir. Nöropatik ağrı, idiyopatik polinöropatilerin % 65-8'inde, diyabet ve HIV'lü hastalarda üçte birine yakın oranda görülür (Tablo 5) (Tablo 6).

Tablo 5. Etiyolojilerine göre sık karşılaşılan nöropatik ağrı nedenleri (29).

Nöropati nedeni	Örnekler
Travma	Fantom ağrısı, spinal kord hasarı, cerrahi, periferik sinir hasarı
İnfeksiyon/inflamasyon	PHN, HIV
Kanser	Tümör tarafından nöral yapıların İnvazyon /kompresyonu
İlaçlar	Vinka alkaloidleri, taksoller, etanol, antiretroviral ilaçlar
İskemik hasar	İnme sonrası ağrı, metabolik nöropatiler (ör; diyabetik nöropati)
Kompresyon	Trigeminal nevralji, siyatik
Demyelinizasyon	MS, Charcot-Marie-Tooth

Tablo 6. Periferik nöropatik ağrı, santral nöropatik ağrı (29).

<i>Periferik nöropatik ağrı:</i>
Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati
Alkolik polinöropati
Kemoterapi ilişkili polinöropati
Sıkışma nöropatileri (karpal tünel sendromu, kübital tünel sendromu gibi..)
HIV duysal nöropati
İdyopatik duysal nöropati
Sinirin tümör tarafından kompresyonu veya infiltrasyonu
Nütrisyon bozukluğu ile ilişkili nöropatiler
Ağrılı diyabetik nöropati
PHN
Radyasyona bağlı pleksopati
Posttravmatik nevraljiler
Toksik maruziyetle ilişkili nöropatiler
Trigeminal nevralsi
<i>Santral nöropatik ağrı:</i>
Spinal stenoza bağlı sıkıştırıcı miyelopati
HIV miyelopatisi
Multipl sklerozla ilişkili ağrı
Parkinson hastalığıyla ilişkili ağrı
Postiskemik miyelopati
Radyasyona bağlı miyelopati
İnme sonrası ağrı
Posttravmatik spinal kord hasarı ağrısı
Syringomiyeli
<i>Mikst tip ağrı:</i>
Kök ağrısı (radiküler ağrı) (servikal, torasik veya lumbosakral)
İyatrojenik nevraljiler (Postmastektomi ağrısı, Post torakotomi ağrısı)
Fantom ağrısı
Kompleks rejyonel ağrı sendromu (KRAS)

c. Nöropatik ağrıda semptomlar:

Nöropatik ağrıda tipik olarak negatif ve pozitif duysal semptomlar bir arada yer alırlar. Negatif semptomlar, taktil hipoestezi, anestezi, termal hipoestezi, pinprick hipoanaljezi, vibrasyon duyu kaybı şeklinde sıralanabilir. Spontan pozitif duyular ise parestezi, disestezi, paroksizmal ağrı, sürekli yüzeysel ağrıdır. Diğer pozitif semptomlar uyarıyla tetiklenmektedir ve hiperanaljezi, allodiniyi içermektedir. Mekanik hiperanaljezide normal hafif ağrılı pinprick uyarısı daha ağrılı algılanır. Mekanik dinamik ve mekanik statik allodini öyle bir durumu tanımlar ki, ağrı hafifçe hareket eden dokunmayla ve hafif basınçla

tetiklenmektedir. Soğuk ve sıcak allodini normalde ağrılı olmayan soğuk veya sıcak uyarılarla tetiklenir. Bu negatif ve pozitif semptomları değerlendirmek için nicel duysal test uygulanabilir. Bu semptom ve bulgular altta yatan mekanizmalarıyla birlikte etyolojilerine spesifik değildirler. Klinik ve nicel duysal test verilerini patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirerek ileride tedavi çalışmaları için temel oluşturulmaya çalışılmaktadır (27,30).

d. Nöropatik ağrıda mekanizmalar:

Son yıllarda nöropatik ağrıya ait kalıcı mekanizmalar aydınlatılmıştır. Periferik, santral ve otonom sinir sistemine ait 6 sınıf maladaptif değişiklik bulunmaktadır. Bunları nosiseptörlerin sensitizasyonu, etkilenen nöronların anormal ektojik eksitabilitesi, spinal dorsal kökte pronosiseptif kolaylaşma, spinal inhibitör yolakta nosisepsiyonun disinhibisyonu, sempatik olarak idame ettirilen ağrı, santral sinir sistemi reorganizasyonu süreçleri olarak sıralayabiliriz. Bu mekanizmalar birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler (31).

1. Nosiseptörlerin sensitizasyonu: Gerek nosiseptif gerekse nöropatik ağrıda nosiseptörlerin sensitizasyonu önemli bir mekanizmadır. Akut herpes zoster, PHN ve KRAS gibi durumlara eşlik eder. Nosiseptörler myelinsiz C fiberlerin ve az myelinli A-delta fiberlerin serbest son uçlarında lokalize, uyarana özel farklı reseptörlerdir. Nosiseptörler ağrılı mekanik, termal ve kimyasal uyarılarla aktive olurlar ve bradikinin, Substans P (SP), Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi birtakım endojen peptidler tarafından modüle edilirler. Mekanosensitif nosiseptörler basınçla ve mekanik stresle özgün olarak aktive olurlar. Mekano-ısı duyarlı nosiseptörler ek olarak 43-45°C üzerindeki ısıyı tespit edebilirler. Nosiseptörlerin çoğunluğu polimodaldir ve C-fiberlere bağlıdır. “Sessiz” nosiseptörler olarak tanımlanan reseptörler nosiseptörlerin ayrı bir sınıfını oluştururlar. Mikronörografik çalışmalarda bu nosiseptörlerin yüksek aktivasyon eşikleri bulunduğu ortaya konulmuştur. Ancak aktivasyon eşikleri birtakım maddelerce reseptörler aracılığıyla düşürüldüğünde bu C-fiber alt-popülasyonu ağrılı uyarıyı membran depolarizasyonuna ve aksiyon potansiyellerine dönüştürmektedirler (22,31).

Nosiseptörler gerek endojen gerekse eksojen maddelerle aktive edilebilirler. Endojen maddeler inflamatuvar mediatörler (bradikinin, prostoglandinler ve AA’in diğer metalik ürünleri), nörotransmitterler (eksitatör aa.’ler, nörokininler, serotonin, noradrenalin, histamin) ve büyüme faktörleri (NGF). Lizofosfatidik asit (LPA) gibi lipid metabolitleri de

nöropatik ağrıda rol alırlar. LPA doku hasarlanması ardından salınır ve G-proteinine bağlı LPA reseptörleri aracılığıyla etki etmektedir (32).

Periferik sinirin aksonal hasarlanması ardından Wallerian dejenerasyon gelişir. Akson ve myelin kılıf küçülür ve makrofajlarla beraber diğer immün sistem hücreleri (nötrofiller, T hücreleri) infiltre olurlar. Proinflamatuvar sitokinler (interlökinler, tümör nekroz faktörü - α) ve inflamatuvar mediatörler (bradikinin, prostoglandinler), NGF salınırlar. Bu değişiklikler hiperaleji ve allodini gelişimine yardım ederler. Örneğin, parsiyel periferik sinir hasarlanması ardından hiperaleji gelişimi artmış NGF düzeyleriyle ilişkilidir. Anti-NGF antikörlerinin uygulanması ratlarda siyatik sinir konstriksiyon modelinde hiperaleji gelişimini azaltmıştır. İnflamatuvar içeriği yüksek nöropatik ağrı sendromları arasında KRAS ve PHN sayılabilir (31).

Nonspesifik katyon kanallarından olan TRP ailesi nosiseptörlerin sensitizasyonunda rol almaktadır. Bu ailenin baskın bir üyesi TRPV1'dir. Isı ve kapsaisinle aktive olurlar ve A-delta ve C -fiberlerde yüksek oranda eksprese edilirler. TRPV1 aktivasyonu yanıcı ağrıyı uyarır. TRPV1 kanalları güçlü asit uyarıları ile açılırlar, oysa asit-duyarlı iyon kanalları orta düzeyde asidik pH'da aktive olurlar (32).

Dahası, nöropatik ağrıda hücre içinde sinyal iletimi bozulmuştur. İkincil haberciler (cAMP gibi), protein kinazlar (protein kinaz A ve B, Mitojenle aktive protein kinaz (MAPK)) ve NO, sinyal iletimi yollarından, ağrı davranışına neden olan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden sorumludurlar. Örneğin, bradikinin ve PGE2 protein kinaz A ve C' yi aktive ederler. Bunların sonucu olarak TRPV1'in fonksiyonu potansiyalize olur. TRPV1 kanallarının genetik ekspresyonları nöropatik ağrı modellerinde artmıştır (31).

Kapsaisin bir TRPV1 agonistidir. Artmış yanma hissi ardından topikal kapsaisin uygulaması nosiseptif afferentlerde geri dönüşlü fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Nosiseptörlerde eksprese olan diğer TRP iyon kanalları olan TRPA1, TRPM8'in rolleri netleşmemiştir (32).

2. Afferent nöronların anormal ektopik uyarılabilirlikleri: Nöropatik ağrı sendromlarında afferent nöronların anormal ektopik uyarılmaları pozitif semptomlara neden olurlar. Paresteziler ve disesteziler myelinli A-beta fiberlerin spontan elektrik boşaltımları ile gerçekleşmektedir. Az myelinli A-delta ve myelinsiz C-fiberlerde bozulmuş eksitabiliteye bağlı olarak saplanıcı ağrı ve yanıcı ağrı meydana gelmektedir. Bu semptomlar sodyum kanalları tarafından oluşturulur. Duyusal nöronlar iki grup voltaj kapılı sodyum kanallarını içermektedirler. Hızlı tepki veren tetrodotoksin duyarlı ve yavaş

çalışan tetrodotoksin dirençli kanallar olarak. Bu kanallar yalnızca nosiseptör duyuşal nöronlarda tespit edilmiştir, patolojik ağrı hallerinde yer almaktadır. Sinir hasarı ardından sodyum kanallarının konsantrasyonları, her iki tip de dahil olmak üzere, lezyon tarafında ve tüm akson boyunca artmaktadır. Bugüne kadar voltaj kapılı sodyum kanallarının 9 alttipi ortaya konulmuştur (Nav 1.1 den Nav 1.9' a kadar). Bunlardan Nav1.7, Nav1.8 ve Nav 1.9 özellikle ağrı oluşmasında yer almaktadırlar. Nav1.7'yi kodlayan SCN9A genindeki nokta mutasyon sonucunda ağrıya konjenital duyarsızlık ortaya çıkmaktadır. Tersine, farklı aktive edici nokta mutasyonları otozomal dominant olarak kalıtılan eritromelalji'ye neden olur ki, burada şiddetli yanıcı ağrı ve ciltte kızarıklık bulunmaktadır. Paroksizmal aşırı ağrı bozukluğunda rektal, oküler ve mandibular alanlarda yanıcı ağrı atakları meydana gelmektedir; bunun nedeni SCN9A geninde bazı mutasyonlardır. Ratlarda oluşturulan ağrılı diyabetik nöropati modelinde küçük dorsal kök gangliyon nöronlarında artmış Nav1.7 aktivitesi gösterilmiştir. Bu nöronlarda sodyum akımları belirgin olarak artmıştır. Nav1.8'in pronosiseptif rolü bazı inflamatuvar ve nöropatik ağrı durumlarında, soğukla uyarılan ağrıda gösterilmiştir. Nav1.9 öyle görünmektedir ki, inatçı bir sodyum akımı oluşturarak membran dinlenme potansiyelini düzenlemektedir (30-32).

Fantom ekstremitte ağrısında, sodyum kanal ekspresyonundaki ve fonksiyonundaki değişiklikler ağrılı paretezilerden ve saplanıcı ağrıdan sorumludur. Bu semptomlar özellikle de A-delta ve C liflerindeki artmış sodyum kanal ekspresyonuyla (Nav1.7 ve Nav1.8) ilişkilidir. Elektriksel sinapslar (efaps), iki veya daha fazla nöronun tipik bir sinaps olmayan ancak elektriksel geçişin bulunduğu patolojik akson bağlantılarıdır ve nosiseptif nöronların kısa devre yaparak eksitasyonlarına neden olmaktadır. CDA54 santral sinir sistemine geçmeden Nav 1.7 ve Nav 1.8'i inhibe eden maddedir. İki hayvan modelinde nöropatik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir, kardiyak iletim bozukluklarına neden olmamıştır. Sodyum kanallarını inhibe etme özelliği bulunan ilaçların nöropatik ağrıda etkili olduklarına ilişkin yeterli delil bulunmaktadır. Bu ilaçlar karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin ve lidokaindir. Lamotrijin HIV enfeksiyonu, inme, diyabetik nöropati ilişkili nöropatide faydalı olabilir. Trisiklik antidepresan (TAD) ilaçların da sodyum kanalları üzerinde bloke edici etkileri bulunmaktadır, böylelikle analjezik etkinlik de gösterebilmektedirler. TAD'lar terapötik plazma konsantrasyonlarında Nav1.7'yi inhibe ederken Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) terapötik dozlarında bunu gerçekleştiremezler. Bu nedenle SSRI ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde daha az etkilidirler. Tip-1 antiaritmik ilaçlar olan lidokain ve meksiletin nöropatik ağrıda analjezik etkinlik göstermektedirler. Terapötik yarar, yan etkilerde bir fark olmaksızın, morfin,

gabapentin veya amitriptiline eşittir. Nöropatik ağrı modellerinde sodyum blokajının hiperaljezi gelişimi üzerinde preemtif etkileri olduğu gösterilmiştir. Topiramate ağırlı diyabetik nöropatide olduğu üzere nöropatik ağrıyı azaltmaktadır. Topiramate voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke etmektedir. GABA aracılı klor akımını artırmaktadır, glutamat aracılı nörotransmisyonu inhibe etmektedir ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarında kalsiyum girişini azaltmaktadır. Nöronal hasarlanma ardından bu kalsiyum kanalları yüksek düzeyde eksprese edilirler ki, bu durum sensitizasyonu göstermektedir. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivasyonu SP ve glutamat salınımına yol açar. Dorsal kök gangliyonda voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2delta altbirimlerinin ekspresyon düzeyi allodini gelişmesi ile ilişkilidir. Gabapentin ve pregabalin bu altbirimi inhibe ederek nöropatik ağrıyı azaltmaktadır. İntratekal uygulanan zikonotid de etkili olabilir, dorsal kolumnanın yüzeyel laminasında bulunan kalsiyum kanallarını bloke etmektedir (31).

3. Spinal dorsal kökte pronosiseptif kolaylaştırma: Pinprick hiperaljezi, soğuk hiperaljezisi, dinamik allodini santral sensitizasyonla ilişkili klinik bulgulardır. Primer afferent nosiseptif A-delta ve C –fiberleri iki tip dorsal kolumna nöronlarında sonlanmaktadır; spinal projeksiyon nöronları ve internöronlar. Spinal projeksiyon nöronları talamus ve parabrakial alan gibi daha yüksek sinir merkezlerini innerve ederler. Internöronlar çok geniş yelpazede işlev görürler. Örneğin, düşük eşikli afferentlerden lamina-1 projeksiyon nöronlarına çoklu sinaptik bağlantılar sağlarlar ve spinal seviyede sinaptik transmisyonu modifiye ederler. İntermediolateral hücre kolumnası ve spinal motor alanlar ayrıca, dolaylı olarak nosiseptif girdiye bağlanırlar (31,32).

Ağrı sistemini de içerecek biçimiyle tüm santral sinir sisteminde ana eksitatör transmitter glutamattır. Periferik ağrı uyarılarının iletiminde yer alan 3 tip glutamat reseptörü bulunmaktadır. Bunlar iki adet ionotropik reseptör olan AMPA, N metil D aspartat (NMDA) ve metabotrop reseptör olan mGluR'dur. Dorsal boynuz nöronlarının AMPA reseptör aktivasyonu akut ağırlı uyarılara temel yanıtı iletmektedir. NMDA reseptörleri fizyolojik olarak magnezyum iyonu ile bloke olmaktadır. Bu blok, spinal dorsal boynuzda ağırlı uyarıların amplifikasyonu ve prolongasyonuna yol açan, yineleyen depolarizasyonlarla kaldırılabilir. CGRP ve SP, ki bunlar C-fiber terminallerinde de bulunmaktadır, NMDA reseptörlerinin bu disinhibisyonuna katılırlar. Bu aktivite-bağımlı sensitizasyon ağırlı uyarıların uzun dönem potansiyasyonu ile sonuçlanır (31).

Üç sınıf metabotropik glutamat reseptörleri bulunmaktadır. Grup 1 reseptörleri (mGluR 1 ve 5) fosfolipaz C'yi aktive ederler; böylelikle sinaptik iletimi ve nöronal salınımı

güçlendirirler. Tersine, Grup 2 (mGluR 2 ve 3) ve Grup 3 (mGluR 4,6,7,8) reseptörleri adenilil siklazı inhibe ederek ağırlı uyarıların iletimini azaltırlar. Hayvan modellerinde mGluR 1- antagonistlerinin ve antikolarlarının nöropatik ağrıyı azalttıkları gösterilmiştir. Devam eden nosiseptif uyarılara bağılı olarak hücre içi sinyal iletim kaskatları bozulmaktadır. Protein kinaz C'nin, MAPK yolağının, nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile uzun dönem potansiyasyonu gibi sinaptik plastisite gelişmektedir (31,33).

Bu adaptif mekanizmalar nosiseptif santral nöronların artmış uyarılabilirlikleri ile sonuçlanır. Sonuç olarak, sadece C ve A-delta liflerin düşük düzeyli uyarılmalarıyla değil de, artık A-beta fiberleriyle de uyarılabilir hale gelirler. Bu durumun yansması şöyle olmaktadır; periferde nosiseptif fiberlerin reseptif alanları genişlemektedir, uyarıyla tetiklenen ağırlı duyumların (pinprik hiperaljeksi, mekanik-dinamik allodini gibi.) artmaktadır (33).

Böylece, her ne kadar NMDA reseptörlerinin bloke edilmesiyle nöropatik ağrının düzeltilebileceğı öngörölmüş olsa da, NMDA reseptör antagonistleri olan deksrometorfan ve memantin kuşkulu sonuçlar vermiştir. Ketamin, diğere yandan, PHN ve KRAS gibi nöropatik ağrı sendromlarında etkili görünmektedir (31).

Son bulgular ışığında, nöropatik ağrıyı uyaran sinir hasarı patojenezinde spinal glial hücrelerin aktif katılımı gösterilmiştir. Periferik sinir hasarı ardından spinal mikroglia hücreleri, santral sinir sisteminin (SSS) immün hücreleri, dinlenim halinden aktive hale geçerek bir kısım fenotipik ve fonksiyonel değışikliklere yol açmaktadırlar. Hasarlanan periferik sinir sonlanmaları ve etkilenen dorsal boynuz nöronları purinerjik reseptörlerle, kemokinlerle, kemokin reseptörleriyle ve immün ilişkili moleküllerle (lipopolisakkaridler, toll-like reseptörler) spinal mikroglia hücrelerine sinyal gönderirler. Sonuç olarak, protein kinaz aktivasyonu gerçekleşir (p38 MAPK). Aktive olan mikroglialar diffüze olabilen mediatörler (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler) salarak dorsal boynuz nöronlarında hipereksitabilitayı uyarırlar. Sonuçta patolojik ağrı uyarımı ortaya çıkar. Nöropatik ağrının idame fazında spinal astrositlerin rol aldığına dair deliller bulunmaktadır (31-33).

4. Spinal inhibitör örgüde nosisepsiyonun disinhibisyonu: Danimarkalı fizyolog Thunberg tarafından 1896'da ilk olarak tanımlanan termal ızgara illüzyonu, spinal seviyede disinhibisyonun neden olduğı önemli bir fenomendir. Nosiseptör aktivasyonunun eşlik etmediğı ağrı için güzel bir örnektir. Bu illüzyonda, ağırlı olmayan soğuk uyarı ağırlı ısı olarak algılanmaktadır. Bu paradoksik ağrı periferik ve santral yerleşimde bulunan ağırlı ısı uyarısına yanıt veren yollardaki disinhibisyonla açıklanmıştır. Periferde paradoksik

sıcak ağrısı C-lifleriyle iletilir, normal koşullar altında soğukla aktive olan A-delta lifler polimodal C nosiseptörlerinin inhibisyonuna katkıda bulunurlar. Fizyolojik olarak sıcağa, soğuğa, sıkışmaya duyarlı C nosiseptörlerinin uyarıları spinal dorsal boynuzun lamina-1' inde delta termoreseptörlerce maskelenirler. Santral yapılara uzanan dorsal boynuz nöronlarının aktivitesi ağrının algılanmasında kilit rol oynamaktadır. İnen inhibitör serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik yollar periakvaduktal gri maddeden, lokus sereleustan, raphe çekirdeklerinden ve rostral ventral medulladan kaynağını alırlar. Opioid reseptörleri yüksek oranda eksprese olurlar. Spinal dorsal boynuzda GABAerjik ve glisinerjik sinapslar inhibitör etkiler ortaya koyarlar. GABA-A reseptörlerinin alfa2 ve alfa3 alttıplerinin aktivasyonu inflamatuvar ve nöropatik hayvan modellerinde ağrıyı iyileştirmektedir (31-33).

Dorsal rizotomi ile yapılan deafferantasyon ardından normalde morfin ile azaltılabilen nöronal uyarı hali kısmen bozulmuştur. Kronik nöropatik ağrıda GABA ve glisine bağlı sinaptik iletim inhibisyonu azalmıştır. Sonuç olarak, bu durum nosiseptif uyarıların disinhibisyonuna ve artmış ağrı duyarlılığına neden olur. Ayrıca dinorfinin artmış spinal salınımı periferik sinir hasarından sonra nöropatik ağrıya katkıda bulunur ve termal hiperaljezi ile ilişkilidir. İntratekal dinorfin uygulaması çok az antinosiseptif etki ortaya koymuştur, ancak ağrı iletimi üzerinde çok fazla eksitatör etkiler göstermiştir. Dinorfinin bloke edilmesiyle spinal sinir hasarı sonrasında morfinin analjezik özelliklerinde iyileşme olmuştur. Dinorfinle uyarılmış hiperaljezi belirsizliğini korumaktadır. Dinorfinin spinal dorsal boynuzdaki bradikinin reseptörleri üzerinde etki ettiği gösterilmiştir. Dinorfin A'nın intratekal uygulamasının pronosiseptif etkisi bradikinin reseptör antagonistleriyle bloke edilmiştir (31,32).

Ekstremitte travması ardından gelişen bir nöropatik ağrı durumu olan KRAS'lı hastalarda endojen ağrı modulator sistemlerinde farklılaşan aktiviteler gösterilmiştir. Ağrılı elektriksel uyarılara adaptasyon sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem etkilenen hem de etkilenmeyen kolda azalmıştır. Travmalı kolda elektrikle uyarılan pinprik hiperaljezisine ait alanlar artmıştır. İnsanda nöropatik ağrıda bu bulgular, endojen olarak ağrıyı inhibe eden sistemlerin aktivitelerinin azaldığını işaret etmektedir (30,31).

Teorik olarak, inhibitör iletimi artıran maddeler üzerinde nöropatik ağrı tedavisi yönlendirilmektedir. Serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden TAD, duloksetin, venlafaksin, opioid reseptörü agonistleri, GABAerjik aktiviteleri olan baklofen ve valproik asittir. Farmakolojik olmayan tedavi stratejileri TENS, spinal kord stimülasyonudur; inhibitör iletimi modüle etmekte etkindirler. Spinal kord stimülasyonunun inhibitör

GABAerjik iletimi spinal dorsal boynuzda artırdığı gösterilmiştir. Spinal dorsal boynuzda WDR nöronların mekanik uyarılara olan yanıtını ve spontan deşarjları azaltmaktadır (31,33).

5. Sempatik olarak idame ettirilen ağrı: Sempatik olarak idame ettirilen ağrı tanımı sıklıkla KRAS ile ilişkilidir. Bununla beraber, geleneksel prensipler diğere nöropatik ağrı sendromlarında da paylaşılmıştır; akut herpes zoster, fantom ekstremitte ağrısı, travmatik nöropatiler, pleksus hasarları gibi. Bu sendromlarda sempatik aktivitenin modülasyonu aracılığıyla, örneğin farmakolojik sempatik blok, ağrının seyri değıştirilebilmektedir. Tipik olarak, sempatik aktivite ile ilişkili ağrının miktarı hastalığın evresine bağılıdır (31,34).

Anatomik olarak birbirine uzak somatosensoryal ve otonomik sinir sistemleri nasıl olup da etkileşmektedirler? Sempatik trunkusun anestezi blokajı somatosensoryal nöronları doğrudan etkilememektedir. Sempatik olarak idame ettirilen ağrıda yer alan hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları gösterdi ki, nosiseptif afferent fiberler ve sempatik efferent fiberler çiftlenebilmektedirler. Periferik sinir hasarlarından sonra alfa adrenoseptörler primer nosiseptif fiberler üzerinde eksprese olurlar, böylelikle katekolaminlere duyarlı hale gelirler. İnsanlarda da öyle görünmekte ki, nöropatik ağrıda efferent sempatik sinyal iletimi nosiseptif uyarı ile çiftlenmektedir (birleşmektedir). Başarılı terapötik sempatik blok ardından subkütan noradrenalin uygulamasıyla girişim öncesindeki benzer ağrı duyuları ortaya çıkmaktadır. Hastalara uygulanan sempatektomi operasyonu sonrasında sempatik trunkusun elektriksel uyarılması ağrının yeniden oluşmasına ve hiperaljeziye neden olmaktadır. Periferik sinir hasarlanması ardından sempatik liflerin dorsal kök gangliyonu nöronlarıyla çiftlenmesinin sağlam delili olarak, histolojik çalışmalarda dorsal kök gangliyonlarına sempatik uzanmaların gösterilmesi bulunmaktadır. Ancak, oluşan bu sempatik sepetin fonksiyonu belirsizliğini korumaktadır. KRAS'ta tüm vücudu soğutarak gerçekleştirilen sempatik vazokonstriktör aktivite mekanik hiperaljezi ile uyumludur. Bu bulgular göstermektedir ki, bazı nöropatik ağrı sendromlarında sempatik aktivite doğrudan nosiseptif aktivasyonu uyurabilir (31-34).

Dolaylı mekanizmalarda ise, artmış bulunan sempatik olarak iletilen vazomotor aktivite, mikrosirkülasyonu etkileyerek nutrisyon ve oksijenizasyonu bozmaktadır. Bu asidik ortamda protonlar güçlü nosiseptif uyarılar olarak davranırlar. Ayrıca, inflamasyon da bir parça da olsa, sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Örneğin, bradikininin uyardığı plazma ekstrevasyonunun sağlam periferik sempatik yapılara bağılı olduğu gösterilmiştir (31).

İnatçı KRAS'lı hastalara rejyonel sempatik sinir blok uygulanmaktadır. Kimyasal ve cerrahi sempatektomi kullanılmaktadır. Alfa adrenoseptör blokerlerinin nöropatik ağrıdaki etkinliği çalışılmamıştır (31).

6. Santral reorganizasyon süreçleri: Son yıllarda fonksiyonel beyin görüntülenmesi SSS'de nöronal plastisiteyi araştırmak için değerli bir araç olmuştur. Bazı nöropatik ağrı sendromlarında ve deneysel hayvan modellerinde kortikal reorganizasyon süreçleri bulundu. Bunlara örnekler KRAS ve Fantom ekstremite ağrısıdır. Günümüzde bu sendromların periferik mekanizmalarla açıklanamayan bazı özellikleri SSS'deki adaptif değişikliklere bağlanmaktadır. Bunlara örnek olarak, KRAS'daki hemisensoryal fenomeni ve yabancılaşma semptomlarını verebiliriz (24,31).

Hayvan çalışmalarından iyi bilinmektedir ki, periferik ağrılı uyarılar santral nöronal plastisiteyi belirlemektedir. Örneğin, ratlarda parsiyal siyatik sinir hasarı sonrasında hızlıca lateral talamik yollarda reorganizasyon ve somatosensoryal temsilde değişiklikler gösterilebilmektedir. Ağrı ile uyarılan vücut bölgelerinin temsil alanları çevreye yayılmaya meylenmektedir. Primer somatosensoryal projeksiyon alanı S1 açık bir somatotopik düzenlemeyi göstermektedir. Fantom ekstremite ağrılı hastalardaki görüntüleme çalışmaları bu bölgede belirgin bir reorganizasyonu ortaya koymuştur. Kortikal reorganizasyonun miktarı bu hastalardaki ağrı şiddeti ile pozitif olarak orantılıydı. Bu durum, hasarlanmayan vücut bölgelerine ait bölümlerin temsili ampute ekstremitenin projeksiyon alanına ne kadar çok kayarsa, fantom ağrısının o kadar daha şiddetli olacağını göstermektedir. Bu nöroplastik değişiklikler terapötik girişimlerle geri döndürülebilir. Myoelektrik protezin eğitim verilerek sensoryal diskriminasyonda kullanımı ile ağrı azaltılabilmiş ve kortikal reorganizasyon azalmıştır (24,31,32).

Fantom ekstremite ağrısının tersine, KRAS tip 1 travmatik sinir hasarı ile ilişkili değildir. Ancak, somatosensoryal ve motor temsilde değişiklikler bildirilmiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak KRAS'taki adaptif motor değişiklikler gösterilebilir. Reorganizasyon süreçleri motor disfonksiyon ile orantılıdır.

Diğer ağrı sendromlarında, örneğin kronik bel ağrısı ve periferik sinir hasarı gibi, kronik nosiseptif uyarıya maladaptif santral yanıtta kortikal reorganizasyon süreçleri rol almaktadır (22,31).

Maladaptif kortikal reorganizasyon süreçleri başka türlü açıklanamayacak bir çift fenomenle sonuçlanır. Aynı taraf yüz üzerinde tatktil stimulus ile ampüte ekstremitede yansıyan duyumlar alınması ve diğeri de; KRAS'taki somatosensoryel anormalliklerdir.

Nöropatik ağrıda talamus ve beyin sapı çekirdeklerinde kortikal değişikliklerden başka nöroplastik değişiklikler de oluşmaktadır. Mononöropatiye ve post travmatik nöropatik ağrıya bağlı spontan ağrısı olan hastalarda pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çalışmalarda kontralateral talamusta azalmış bölgesel beyin kan akım hızını göstermiştir. Bu bulguya dayanarak süregiden nosiseptif uyarılara karşı bir korunmadan söz edebiliriz. Beyin sapı çekirdeklerinden olan gri periakuaduktal ve rostral ventral medulla, pro- ve antinosiseptif etkileriyle öne çıkmaktadırlar (31,32).

Fiziksel tedavi kortikal nöroplastik değişiklikleri işaret etmektedir. Perfetti metodu ve ayna tedavisi KRAS ve Fantom ekstremite ağrısı tedavisinde etkili görünmektedir. Yeterli delil olmamakla birlikte tekrarlayan transkranyal manyetik stimülasyon santral reorganizasyon süreçleri ile etkileşerek ağrının algılanmasını modifiye edebilir (31).

Nöropatik ağrı periferik ve santral sinir sistemindeki kompleks mekanizmaların bir sonucudur. Nosiseptörün periferik sensitizasyonu ve nosiseptif afferent fiberlerin anormal eksitabilitesi spinal dorsal boynuzda artmış afferent uyarıya neden olmaktadır. Spinal seviyede pronosiseptif aktivasyona ve azalmış inhibitör etkenlere bağlı olarak sinaptik transmisyon artmıştır. Sonuç olarak, kortikal reorganizasyon fenomeninde somatosensoryal uyarının santral işlenmesi bozulmaktadır (22,31,32).

e. Nöropatik Ağrı Tedavisine Yaklaşım

Alta yatan nedene bakılmaksızın tüm ağrılı nöropatilerde ağrı tedavisi benzer özellikler taşımaktadır (22). Semptomatik tedavi çok nadir olarak tam düzelme sağlar. Hasta takiplerinde ağrı skalalarının kullanılması önem taşır. Plasebonun etkinliği anımsanmayacak ölçüde yüksek bulunmuştur. Basit analjeziklerin etkisi genellikle çok kısıtlıdır ve ek tedaviler gerekmektedir. Tedavide temel hedef en düşük dozla başlamak, dozun titrasyonu ve tolere edilebilecek en yüksek doza çıkılmasıdır (35,36). İlaçların hızlı titre edilmesi yan etkilerin ortaya çıkmasına ve etkin doza ulaşılamadan tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Tedavi başarısızlığının nedenleri:

- 1- Tanıdaki yetersizlik.
- 2- Nöropatik ağrı mekanizmasının tam anlaşılabilmesi.
- 3- Ağrıyı arttıran nedenlerin göz ardı edilmesi (depresyon, anksiyete).
- 4- Uygun olmayan tedavi seçeneklerinin kullanılması.
- 5- Yetersiz takip ölçütleridir.

Nöropatik ağrı tedavisi, neden olan hastalık sürdükçe devam edilmesi gereken bir tedavi değildir. Örneğin diyabetik nöropatik ağrıda olduğu gibi, diyabet sürdüğü halde, medikal

tedaviyle ağrılar ortadan kaldırılıp belli bir tedavi süresi sonunda tedavi sonlandırılabilir (37,38).

Nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde dört ana sınıf ilaç bulunmaktadır. Bunlar; antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioid analjezikler ve topikal ajanlardır (Tablo 7) (29,37).

Tablo 7. Nöropatik ağrı tedavisi (29).

İlk basamak tedaviler	
Antiepileptikler	
Gabapentin	300 mg/gün ile başlanır. İki haftadan sonra 3x300 mg doza artırılır. Fayda görülmezse 1800 mg/gün'e kadar artırılır, bölünmüş dozlar halinde. Bazı hastalar için 3600 mg/gün gerekebilir.
Pregabalin	3x50 mg/gün ile başlanır. Bir haftadan sonra bölünmüş dozlar halinde 300 mg'a artırılabilir. Bazı hastalar toplam 600 mg doza gereksinim duyabilirler.
Antidepresanlar	
Trisiklik	Nortriptilin, imipramin, dezipramin: 25-150 mg yatmadan 2 saat önce. Amitriptilin: pek çok hasta için fazla sedatize edicidir.
SNRI	Duloksetin: 60 mg/gün milnasipran: 25-50 mg/gün ile başlanır, 2x50 mg'a artırılabilir.
SSRI	Paroksetin, sitalopram: 40 mg/gün
İkinci basamak tedaviler	
Topikal	Doğrudan ağrılı bölge üzerine uygulanırlar
Kapsaisin krem	%0.025 krem ile başlanır. Bezelye büyüklüğü kadar parça ağrılı bölge üzerine 3-4 kez/gün uygulanır. Bir tüp ilaç bitiminde eğer kapsaisine bağlı yanma oluşmadıysa %0.075'lik preparata geçilir. Kullanım ardından eller sabun ve suyla tam olarak yıkanmalıdır. Gözle, mukozayla ve açık deriyle temas ettirilmemelidir. Etkinliğini değerlendirmek için 6 hafta kullanılmalıdır.
Lidokain yama	%5'lik yama: günde 1-3 adet yama günde 12 saat yapıştırılıp 12 saat çıkartılarak uygulanır. Kullanılan yamaların sayısı ağrılı bölgenin alanına göre hesaplanır. Açık deriye uygulanmamalıdır. Küçük alanlar için boyutları kesilerek uygulanabilirler. Etkinliğini değerlendirmek için 2 hafta kullanılmalıdır.
Uzun etkili opioidler	Metadon: 2x10 mg/gün. Sabit-salınımlı oksikodon: 3x10 mg/gün veya 2x20 mg/gün.
Tramadol	50-100 mg 4-6 saat arayla (günlük maksimum 400-600 mg)

2.4.1.3. Psikojenik Ağrı

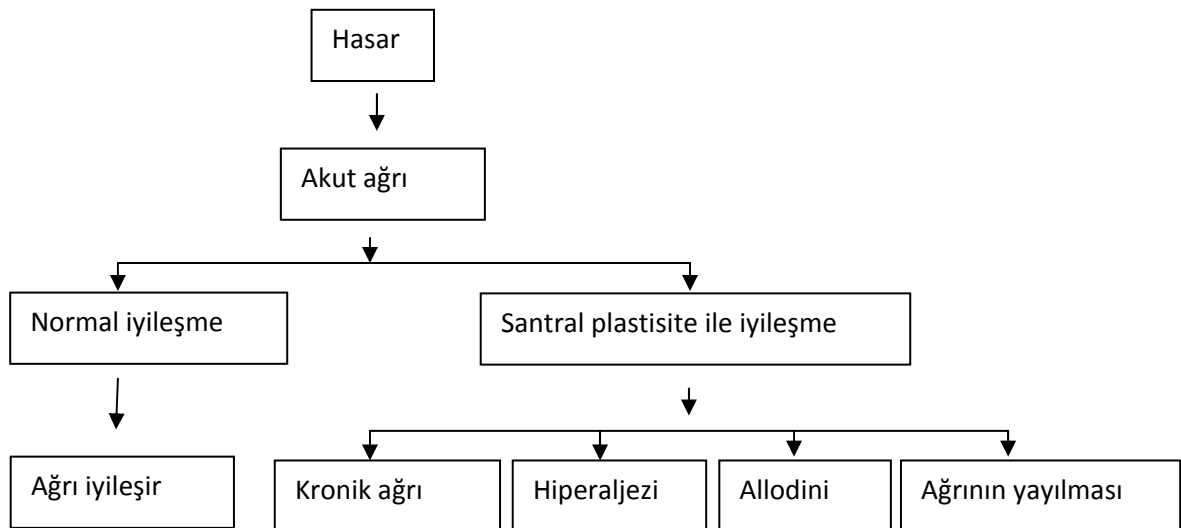
Kronik ağrı hastalarda bazı psikolojik semptomlara yol açmaktadır. Her ne kadar kronik ağrıya maruz kalan hastada işgücü kaybı ve toplum dışında kalmak gibi sorunlar gelişse de psikosomatik ağrıda psişik veya psikososyal sorunlar ağrı olarak ifade edilmektedir. Örnek olarak somatizasyon verilebilir. Tedavisinde psikiyatrik seçenekler de eklenmelidir. Psikojenik ağrı tanısı konulmadan önce tüm somatik patolojiler araştırılmalıdır ve psikiyatrist tarafından değerlendirilmelidir. DSM-IV, ağrının belirgin bir etken olduğu psikiyatrik hastalıkları tanımlamıştır (21,27).

2.4.2. Başlangıç Süresine Göre Ağrı Sınıflaması:

2.4.2.1. Akut Ağrı

Aniden başlar, daima nosiseptif niteliktedir. Ani olarak doku hasarı ile başlar, ortaya çıkan hasar ile arasında yer, zaman, şiddet bakımlarından yakın ilişki bulunmaktadır (Şekil 3). Hasar iyileştikçe giderek azalır ve kaybolur. Akut ağrı bir semptomdur. Otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak taşikardi, hipertansiyon gibi bulgular gözlenebilir. Beklenen ve beklenmeyen olarak ikiye ayrılabilir. Beklenen ağrı (örneğin diş çekimi, doğum, postoperatif ağrı) önceden tahmin edilerek koruyucu önlem alınabilirken, beklenmeyen ağrı (örneğin; yanık, travma) ağrı eşiği daha yüksek olabilir (21,24).

Akut ağrının özellikle postoperatif ağrının iyileştirilememesi hastanede kalış süresini uzatır, üretkenliği azaltır, hastanın toplum dışında kalmasına neden olur (23).



Şekil 3. Akut ağrının seyri.

Akut ağrıya yol açan hasar iyileşebilir ve ağrı kaybolabilir. Alternatif olarak, iyileşme sürecinde aşırı nöral değişiklikler gerçekleşebilir, bu durum kalıcı ağrıya ve sinir fizyolojisinde değişikliklerle sonuçlanabilir.

2.4.2.2.Kronik Ağrı

Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden daha uzun, aylar, yıllar boyu aralıklarla devam eden ağrı kronik ağrı olarak tanımlanır. Üç ile altı aylık bir süreç gerekmektedir. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya her ikisi birden olabilir. Kronik ağrı geçmişten farklı olarak bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Kronik ağrılara bağlı olarak halsizlik ve bitkinliğe bağlı uyku bozuklukları, libido ve seksüel aktivite azalması, iştahsızlık ve kilo kaybı, kabızlık, psikomotor bozukluklar, iritabilite artışı, hareketliliğin azalmasına bağlı eklem bozuklukları görülmektedir (21,24).

2.4.3. Etiyolojik Faktörlere Göre Ağrı Sınıflaması:

Kanser ağrısı, postherpetik nevralji, orak hücreli anemiye bağlı ağrı, artrit ağrısı gibi.

2.4.4.Ağrı Bölgesine göre sınıflama:

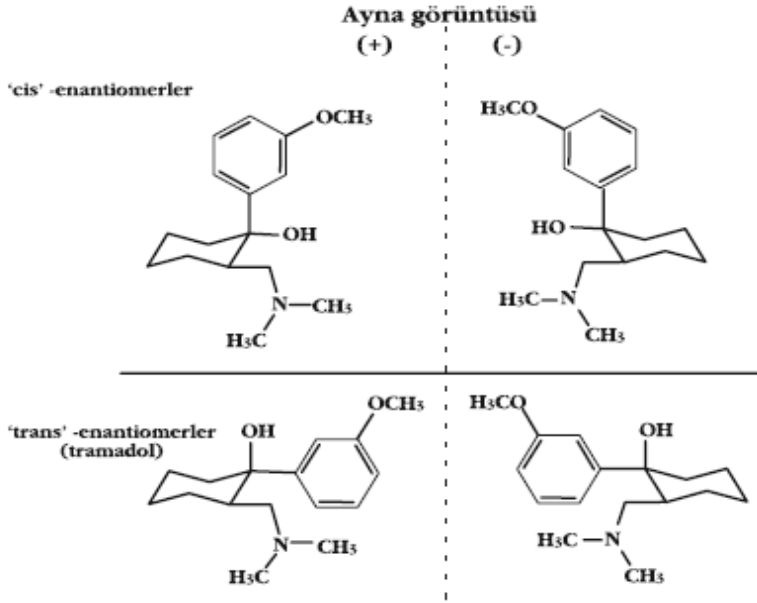
Baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı gibi.

2.5. Tramadol

Tramadol hidroklorid santral etkili analjeziktir. Geniş bir yelpazede akut ve kronik ağrı sendromlarında hafif-orta şiddetli ağrının tedavisi için kullanılmaktadır. Yaygın kullanımında kontrollü salınım yapan özellikteki tabletlerinin payı büyüktür; özellikle, 50 mg'lık kapsülleri hafif doz titrasyonuna olanak sağlamaktadır. 1962'de Grünenthal laboratuvarlarında üretilen tramadol 1980'e kadar yalnızca intravenöz formda bulunmaktaydı (5,9).

2.5.a. Kimyasal özellikleri

Kimyasal formülü (\pm)-cis-2[(Dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) sikloheksanol. Bir aminosikloheksanol derivativesidir. Kodeinin sentetik 4 fenil piperidin analogudur. Kodeinde olduğu üzere tramadolün de fenol ekinde metil eksikliği vardır ki, opioid reseptör afinitesinden sorumludur. Tramadol ayrıca morfinle de yapısal benzerlik göstermektedir. Tramadol, + ve - enantiyomerlerinin bir arada bulunduğu rasemik bir karışım olarak bulunmaktadır (Şekil 4) (5,9).



Şekil 4. Tramadol

Her bir enantiomer analjezik etkinlikte pay sahibidir.

2.5.b. Farmakokinetik özellikleri:

İnce barsaklarda hızlıca emilir ve 2 saatte zirve serum konsantrasyonlarına ulaşır. Eliminasyon yarı zamanı 1,5 saattir. En belirgin aktif metaboliti olan M1' in eliminasyon yarı zamanı da 9 saattir. Tramadol 2 metabolik yolla hepatik biyotransformasyona uğrayarak N- ve O- demetillenmiş ürünleri oluşturur (faz 1 reaksiyonlar). O- demetile metabolitleri daha sonra konjuge edilirler (faz 2 reaksiyonlar). Toplam olarak 23 metaboliti bulunmaktadır; 11 tanesi faz 1 reaksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (M1-M11) ve 12 adet de konjugasyon reaksiyonlarına bağlıdır. M1'den M5'e kadar olanlar ana metabolik ürünlerdir. Tek farmakolojik olarak aktif metabolit M1 (O-desmetiltramadol)' dir ve analjezik etkinin %50'sinden sorumludur. M5 de μ opioid reseptörlerine bağlanmakla beraber analjezi üretmemektedir (5,9).

Renal ve hepatik bozukluğu olan hastalarda tramadolün yarı ömrü uzamaktadır; doz ayarlaması yapmak gerekmektedir. Tramadol tedavisine bağlı solunum yetmezliği renal yetmezliği olan bir erişkinde rapor edilmiştir. Tramadol CYP3A ve CYP2D6 aracılığıyla metabolize edilmektedir; dolayısı ile bu enzimlerle metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşim ortaya çıkabilir. Örneğin, tramadolun karbamazepin ile bir arada kullanımı

sırasında karbamazepinin hepatik enzimleri uyarmasından dolayı tramadol yarı ömrü %50 azalmaktadır.

2.5.c.Farmakodinamik özellikleri

Etkisinde çift mekanizma yer almaktadır. Analjezik etkinliği μ reseptör aktivasyonu ile ve serotonin ve noradrenalin iletiminin gerek gerialım gerekse salınım yoluyla güçlendirilmesi ile olmaktadır. Tramadolun μ reseptörlerine olan afinitesi kodein, propoksifen, metadon ve morfinden daha düşüktür. Bununla birlikte M1 metabolitinin μ reseptör afinitesi tramadolun kendisinden daha yüksektir. Noradrenalin ve serotonin endojen olarak ağrı modulasyonunda yer alan maddeler olduklarından geri alımlarının inhibisyonu tramadolun analjezik etkisine katkıda bulunmaktadır. Rasemik karışım olarak + ve - tramadol olarak bulunmaktadır. + tramadol ve + O-desmetiltramadol μ opioid reseptörünün agonistidirler. + tramadol serotonin geri alımını inhibe etmektedir ve salınımını artırmaktadır. (-) tramadol tercihen noradrenalin gerialımını inhibe eder, α adrenerjik reseptörleri uyarır. Enantiyomerlerin etkilerinin tamamlayıcı ve sinerjik olduğu gösterilmiştir. Böylelikle rasemik karışımın analjezik aktivitesi ve tolerabilitesi artmaktadır. Tramadolun morfinle karşılaştırıldığında potensi parenteral olarak 1:10, oral olarak 1:5'tir.

Her ne kadar çok düşük bağımlılık potansiyeli bulunsa da geniş çaplı çalışmalarda bağımlılığın düşük olduğu gösterilmiştir (39).

Faz 4 klinik çalışmalarla bildirilen yan etkiler baş dönmesi, koordinasyon bozukluğu ve somnolans, bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu, otonomik sistem etkileri olarak postural hipotansiyondur. Ayrıca yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma, denge bozuklukları yapabilir. Bu reaksiyonların çoğunluğu doz bağımlıdır. Konvülsiyon öyküsü olan hastalarda veya konvülsiyon eşiğini düşüren hastalarda kullanımı konvülsiv atak yapabilir. Serotonin aktivitesini artıran diğer ilaçlarla bir arada kullanımı (özellikle SSRI, SNRI) serotonin sendromuna yol açabilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır (21).

2.5.d. Nöropatik ağrı tedavisinde yeri

Tramadolun çift etkisi nöropatik tedavisinde ona hak edilir bir yer sağlamıştır. Tek başına opioidlerin veya antidepressanların sağlayabileceğinden daha fazla analjezik profil sağlamıştır. Hayvan çalışmaları nöropatik ağrı tedavisindeki yerini ortaya koymuştur. Tek taraflı mononöropati oluşturulan ratlarda intraperitoneal uygulama ardından pençe ağrısına vokalizasyonla yanıt deneyinde lezyonlu tarafta daha belirgin olmak üzere her iki ekstremitede de analjezik etki göstermiştir. Bu etki parsiyal olarak 0,1 mg/kg nalokson ile

%30 antagonize edilmiştir. Bundan yola çıkılarak opioid etki dışında başka mekanizmaların varlığı da anlaşılmıştır. Aynı bir mononöropatik rat modeli çalışmasında nöropatik semptomlar olarak soğuk allodini ve mekanik hipersensitivite, nosiseptif komponent olarak da kuyruk fiske testine yanıt araştırılmıştır. Aynı ayrı uygulanan morfin ve tramadolun etkileri karşılaştırılmıştır. Nosiseptif ağrı üzerinde morfin daha etkili (5-10 kat daha fazla) bulunmuşken nöropatik semptomlar üzerinde tramadol çok daha iyi potans oranı ortaya koymuştur morfine göre. Serotonin ve noradrenalin iletimini artırmak yoluyla bir derece antidepresan etki de göstermektedir. Bu nedenden ötürü, tramadol kronik ağrı nedeniyle depresyon yakınması olan hastalarda ayrıca değerli bir seçimdir (5).

İnsanlarda yapılan ağrılı polinöropati çalışmalarında, tramadol kullanımı plaseboya üstün bulunmuştur. Ağrı, pareteziler, hiperaljezi ve allodini semptomları değerlendirilmiştir. Araştırmacıların ulaştığı sonuca göre, devam eden ağrı semptomlar üzerindeki etkilerine ek olarak nöropatik ağrının kilit özelliği olan allodini üzerinde iyileştirici etkileri bulunmaktadır. Plasebo ile karşılaştırıldığında en az %50 ağrı iyileşmesi için tedavi etmek için gerekli sayı değeri 3,8'dir (5).

Nöropatik ağrı tedavi algoritmasında tramadol 2. veya 3. basamak tedavide yer almaktadır. Yapılan randomize klinik çalışmalarda tramadol PHN, ağrılı diyabetik polinöropati, farklı etyolojilerden ağrılı polinöropatiler ve post amputasyon ağrısında ağrıyı azaltmıştır ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Fibromyaljide etkinliği kanıtlanmış tek opioiddir.

Kansere bağlı nöropatik ağrıda B seviyesinde önerilmiştir. Fantom ağrısında tramadol ve morfin A seviyede önerilmektedir. Tramadol ve opioidlerin uyku üzerindeki etkileri ağrının uyku üzerindeki etkisini azaltmak biçimindedir, yaşam kalitesi üzerindeki etkileri çelişkilidir.

Norrbrink ve ark. (40), çalışmalarında spinal kord hasarına bağlı nöropatik ağrı tedavisinde tramadolun yeri sorgulanmıştır. Ağrı ve anksiyete indeksleri belirgin olarak azalmıştır. Ancak bu çalışmada da yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakma oranı PHN'de tramadolun klomipiramin ile karşılaştırıldığı çalışmadaki bırakma oranı ile benzer bulunmuştur. Ayrıca uyku kalitesinde de belirgin iyileşme elde edilmiş.

Güneli ve ark. (41), ratlarda nöropatik ağrı modelinde sistemik (intraperitoneal) tramadolu deksmedetomidin ile kombine kullanarak sedoanaljezi dozundan daha düşük değerlerde etkinlik elde etmişlerdir. Bunu opioid reseptörlerin yanında deksmedetomidinin α_2 reseptör agonistik etkisinin bir arada aditif etkileşimi ile açıklamışlardır.

2010 yılında gözden geçirilen Avrupa Nöroloji Cemiyetleri Federasyonu (EFNS) kılavuzuna (37) göre ağrılı polinöropatide tramadol/parasetamol kombinasyonunun tramolun yan etkileri dikkate alındığında daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Hem tramadol hem de tramadol/parasetamol kombinasyonu diyabetik ağrılı polinöropatide etkili olmuşlardır. PHN tedavisinde faydası ispatlanmış olmakla beraber yapılan bir çalışmada birincil beklentiler yönünden faydalı olmadığı belirtilmiştir. Trigeminal nevraljide önerilmemiştir. Santral nöropatik ağrıda ağrı şiddeti üzerinde faydalı etkileri gösterilmiştir, fakat ağrı algılamasını etkilememiştir, çok sayıda yan etki gözlenmiştir ve olguların %43'ünde yıpranmaya neden olmuştur.

2.6. Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen) bir paraamino fenol türevidir (Şekil 5). Tıpta ilk olarak von Mering tarafından 1893'te kullanılmıştır. İki ana metaboliti olan asetanilid ve fenasetinin toksik olduğunun bulunmasıyla popülaritesi artmıştır (42).

Kimyasal özellikleri: Moleküler ağırlığı 151,2'dir. Orta düzeyde suda ve yağda çözünebilen zayıf organik asittir, pKa' sı 9,5'tir. Fizyolojik pH' da iyonize değildir.

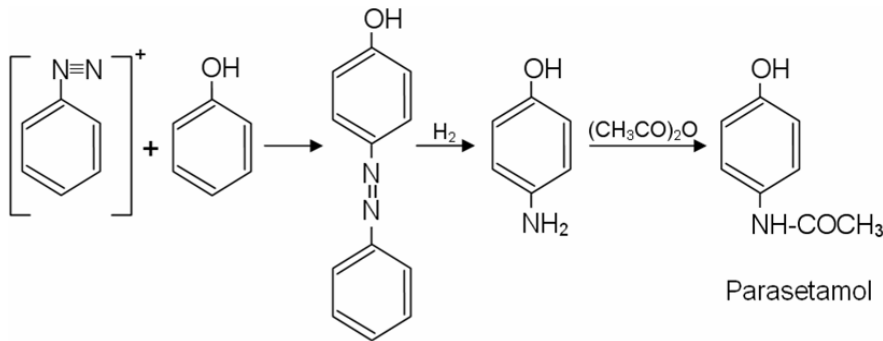
Farmakokinetik: İnsanlarda ince barsaklardan hızlıca emilir. Ratlarda mide ve kolonda emilim hızı düşüktür, ancak ince barsaklarda çok hızlıdır (43). Öyle ki, ilacın %70'i 30 dk.'da emilir. Emilim birinci dereceden kinetiğe uyumlu olarak pasif transport şeklindedir. Gastrik boşalma hızı parasetamolun emiliminde hız kısıtlayıcı basamaktır. Karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalmaktadır. Plazma konsantrasyonu 30-60 dk.'da zirve yapar. Terapötik dozlar ardından plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. Yağ dokusu ve serebrospinal sıvı haricinde plazma ve doku konsantrasyonları birbirine yakındır. Normal terapötik dozlarında plazma proteinlerine zayıf bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 1 l/kg'dır. Dağılım hacmi sağlıklı insanlarda, yaşlı ve çocuklarda, anefritik hastalarda benzerdir. Karaciğerde metabolize edilir; az bir kısmı da barsaklarda metabolize edilir. %60'ı glukronid konjugasyonu, % 35'i sülfat konjugasyonu ile metabolize edilmektedir. CYP aracılı oksijenizasyonla N-asetil-P-benzokinonemin ortaya çıkar. Ratlarda bu maddenin oluşumu CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 aracılığıyla olmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde terapötik dozun %85-95'i 24 saatte idrarla atılmaktadır.

Farmakodinamik: Parasetamol yaklaşık olarak aspirinle eşit derecede analjezik etki yapar, antipiretik etkisi de yakın güçtedir. Fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaz. Protrombin sentezini etkilemez. Antitrombotik etkinliği zayıftır; kanama süresini

değiştirmez. Parasetamol solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Aspirinin aksine oral antikoagülanlarla belirgin bir etkileşme göstermez. Aspirinden farklı olarak ürik asit itrafinı etkilemez ve ürikozürük ilaçların etkinliğini azaltmaz. Parasetamol'un, solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz.

Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT), üçüncü serebralventrikülün ön duvarında bulunan bir organ olup vücut sıcaklığının düzenlendiği merkezdir. Tavşanlar üzerinde yapılan deneylere göre stafilokok enterotoksin-A, bu organdaki glutamat derişimini arttırmakta ve vücut sıcaklığı artmaktadır. Parasetamol OVLT'deki glutamat salınımını inhibe ederek antipiretik etki göstermektedir.

Yan etkiler: Tedavi dozlarında yan etkiler yönünden masumdur. Deri döküntüleri, allerjik reaksiyonlar nadiren gelişebilmektedir. Aspirin ve diğer NSAİİ'lara göre nefrotoksisite potansiyeli daha düşüktür. N-asetil-P-benzokinonemin hepatotoksisiteden sorumludur. Aşırı yüksek doz parasetamol insanlarda akut sentrilobüler hepatik nekroza yol açabilmektedir. Ratlarda akut hepatotoksisite dozu 3,000 mg/kg'dır. Erişkin insanda tek bir 10-15 mg'lık doz (150-250 mg/kg) hepatotoksisiteye neden olabilir. Hamilelikte dahi güvenle kullanılabilen (güvenlik kategorisi B), teratojenik etkisi olmayan bir analjeziktir.



Şekil 5. Parasetamol

2.7. Ratlarda Nöropatik Ağrıda Hayvan Modelleri

Deneysel ağrı araştırmalarında amaç ya ağrının özelliklerinin ya da herhangi bir maddenin ağrının algılanması üzerine olası etkisinin araştırılmasıdır (44). Hayvan araştırmalarında sürdürülen nöropatik ağrı modelleri total ve parsiyel denervasyon, santral sinir sistemi ve sistemik ilaç uygulamaları ile geliştirilen modeller olarak sınıflandırılabilir (Şekil 6) (45-47).

Sıçanlara uygulanan parsiyel denervasyon ile oluşturulan üç farklı periferik nöropatik ağrı modeli olan; kronik konstriksiyon hasarı (KKH); parsiyel siyatik sinir ligasyonu (PSL); spinal sinir ligasyonu (SNL) araştırmalarda en sık kullanılan yöntemlerdir (Tablo 8) (46).

1) Kronik konstriksiyona bağlı nöropati modeli (CCI): Bennett –Xie yöntemi periferik sinirin parsiyel hasarı oluşturularak sinir sıkışma nöropatisi, lomber disk herniasyonu kaynaklı spinal kök irritasyonunun simulasyonunun gerçekleştirildiği ilk deneysel hayvan modelidir. 1988’de ilk olarak yayınlanmıştır. Uygulama ardından hayvan 2 aydan daha uzun süren sıcak hiperaljezi, mekanik hiperaljezi yanında soğuk ve taktil allodini de geliştirmektedir. spontan ağrı davranışları gözlenir; bunlar, çekingen vücut postürü, aşırı yalama ve topallama, hasarlı ekstremitte üzerine yük bindirmeme sıklıkla görülmektedir. Ototomi nadirdir. Spontan ağrıya bağlı olarak kilo kaybı, cinsel isteksizlik da eşlik edebilir. Histolojik olarak myelinli A fiberler etkilenmektedir, oysa C lifler korunmuştur. Siyatik sinirin parsiyel denervasyonu gelişmektedir. Benzer yöntem kullanılarak infraorbital sinirin kronik konstriksiyon hasarlanması ile trigeminal ağrı simule edilebilmektedir.

Bu modelde sinir hasarı, sıçanların siyatik siniri çevresinde, siyatik sinir trifurkasyonunun proksimalinde, gevşek düğümler atılarak konstriktif ligasyon sağlanması yolu ile oluşturulur. Uygulamada 4.0 krome katküt ile siyatik sinire 1 mm aralıklarla 4 ayrı gevşek düğüm atılır. Bu düğümler sadece siyatik siniri sıkıştırır. Sinirin dolaşımını dolayısı ile beslenmesini sağlayan vasa nervosumları sıkıştırmaz. Böylece ligasyon, kan akımını azaltır, fakat durdurmaz. Bu şekilde en az birkaç hafta devam edecek olan intranöral ödeme neden olur. KKH modeli hasarın distalindeki miyelinli liflerde ve hasarlı sahanın proksimalindeki az kullanılan sinir liflerinde dejenerasyona yol açar. Uygulama sonucunda % 50’inin üzerinde denekte gelişen ağrı duyusu belirtileri, ödem ve atrofik değişiklikler hasarı takiben 2 ila 7 gün içinde gözlenmeye başlar; 10-14 gün içersinde en yüksek seviyeye ulaşır (45,46).

2)Parsiyel siyatik sinir ligasyon modeli: Seltzer modeli, Bennett modeli ile aynı zamanlarda birbirinden habersiz olarak geliştirilmiştir; ancak, 2 yıl sonra yayınlanmıştır. Tek taraflı siyatik sinirin 1/3-1/2’si bacak üzeri seviyede sıkı bir ligasyon ile bağlanmaktadır. Bu seviyede siyatik sinir henüz dallarına ayrılmamıştır. Operasyondan sonra saatler içinde spontan ağrı gelişir ve 7 ay süresince devam edebilir. Hiç ototomi gelişmemiştir. Bilateral dokunma allodini ve mekanik hiperaljezi ile ipsilateral termal hiperaljezi ve soğuk allodini gelişmiştir. Burada da siyatik sinirde parsiyel denervasyon

vardır. PSL’de mekanik hiperaljezi iki taraflıdır; ki bu myelinli A liflerle iletilmektedir. PSL’de duyuusal bozukluklar sempatik katkıyla devam etmektedir. İnsanlarda sempatik olarak idame ettirilen kozalji ağrı sendromlarında parsiyel sinir hasarı bulunmaktadır. PSL hızlı başlangıç, dokunma allodini, hiperaljezi, ayna görüntü fenomeni, sempatik içerik olarak insanlardaki kozaljiyi simule etmektedir.

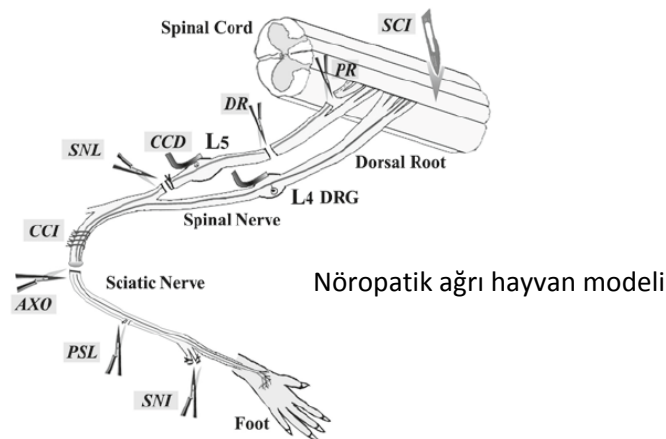
Girişim için önce sıçanlarda siyatik sinir dikkatli bir şekilde ortaya çıkarılarak çevre dokulardan ayrılır. Uygulamada kullanılan 8.0 veya daha ince dikiş materyali siyatik sinirin dorsal yüzünden sinir kalınlığının üçte biri veya yarısını alacak şekilde geçirildikten sonra gevşekçe bağlanır. Böylece sinirin parsiyel ligasyonu sağlanır (45,46).

3) Chung modeli: Kim ve Chung tarafından 1992’ de tanımlanmıştır. Tek taraflı sıkı ligasyon sadece L5 veya L5-L6 segmental spinal sinirler birarada olacak biçimde dorsal kök gangliyonun distalinde uygulanır. Böylelikle siyatik sinirin safen dalı (L3-L4) sağlam bırakılır. Diğer iki model gibi siyatik sinirde parsiyel denervasyon meydana getirmektedir. Dorsal kök gangliyonu distali ancak lomber pleksus proksimalinde lokalize ligasyon ile hasarlanmamış siyatik sinir komponentleri L4 kökten ileleyebilmektedir (45,46,48).

Tablo 8. Üç farklı modelin bulgularının karşılaştırılması (49,50):

Ağrı modeli	Ototomi	Korunma davranışı	TH/MH	MA	SoA	Taraf
KKH (Bennett)	+	+	+	+	+++	Unilateral
PSL (Seltzer)	-	+	+	++	++	Bilateral
SSL (Chung)	-	+	+	+++	+	Bilateral

MH: mekanik hiperaljezi, TH: termal hiperaljezi, MA: mekanik allodini, SoA. Soğuk allodini



Şekil 6. Bazı tipik nöropatik hayvan modellerinin şematik çizimi. SCI (spinal kord hasar modeli), PR (parsiyel rizotomi modeli), DR (dorsal rizotomi modeli), CCD (dorsal kök gangliyonu kronik kompresyonu modeli), AXO (nöroma veya aksotomi-ototomi modeli), SNI (korunmuş sinir hasarı modeli) (46).

2.8. Ağrı Değerlendirmesinde von Frey Metodu

1896’ da von Frey farklı sertlikte tüylerin dokunma duyusunu muayene etmek için kullanımını tarif etmiştir. Kendisi farkında olmasa da bu metod bir fiziksel kurala, Leonhard Euler’in 1744’de bildirdiği burkulma kuralına dayanmaktaydı. Belirli çap ve kalınlıktaki tüy cilt üzerine bastırıldığında belirli bir güç uygular (51,52). Daha sonra tüy burkulsa da aynı gücü cilt üzerinde uygulamaya devam edecektir. Isı ve nem değişiklikleri ölçümler üzerinde önemli hata payına neden olmaktadır; bu nedenle elektronik cihazlar geliştirme gerekliliği ortaya çıkmıştır (53,54).

Elektronik von Frey (evF) cihazında (Resim 1 a, b) basınç algometresi bilgisayara bağlı olarak çalışmaktadır (55). Basınç algometresi kalibre edildikten sonra ölçüm için çalıştırılır. Zemini aralıklı biçimde tel ile oluşturulan kafeste bir süre dinlenerek ortama alışmış ve stres belirtileri göstermeyen rodentin sağ veya sol ekstremitesinin altına hafifçe dokundurulan algometre ile nazikçe gitgide artan güç uygulanır. Hayvanın ağrı hissederek ekstremitesini geri çektiği değer kayıt altına alınır. Hayvanın hareketlenmesi sırasında ağrıdan bağımsız olarak yapacağı geri çekme yalancı pozitif olup dikkate alınmamalıdır. Birkaç ölçüm yapılarak en uygun değer geçerli kabul edilir. Her yeni ölçümde hayvan ortamı tanıma davranışları sergilerken basınç algometresi yeniden kalibre edilmelidir. Elde edilen değer gr (gram) olarak kayıt altına alınır.



Resim 1 a. Elektronik von Frey cihazı



Resim 1 b. Elektronik von Frey cihazı uygulaması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Merkezi (SÜDAM) etik kurulundan 2010-076 sayılı, 26.08.2010 tarihinde onay alındıktan sonra SÜDAM laboratuvarları ve Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Denekler:

SÜDAM'da yetiştirilen ağırlıkları 280-316 gr arasında ve normal motor aktiviteye sahip toplam 35 adet Wistar-albino cinsi erkek rat çalışmaya dahil edildi. Deney hayvanları çalışmaya başlamadan bir hafta önce altı talaş tozu ile kaplı kafeslerde, sayıları en fazla 4 olacak şekilde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda ortam ısısı 22 ± 2 °C ile standardize edilmiş şartlarda barındırıldı. Gıda alımları serbest bırakıldı (56,57).

3.2.Deneklerin hazırlanması:

Rastgele 5 gruba ayrılan hayvanların tüm gruplarda cerrahi işlem öncesi mekanik uyarıya verdikleri yanıtlar (bazal değerler) evF ile ölçülerek kayıt altına alındı.

Operasyondan 12 saat önce beslenmeleri kesilen ancak su içmelerine izin verilen sıçanların tümünde ksilazin-ketamin karışımı ile anestezi uygulandı (56). Anestezi induksiyonu sonrasında Bennet ve Xie tarafından tanımlanan KKH bağlı nöropati modeli (CCI yöntemi) uygulandı (58). Sıçanların sağ uyluğunu kaplayan tüyler traş edildikten sonra alan povidon iyot ile silindikten sonra uyluğun orta kısmından M. Biceps femoris boyunca yapılan künt diseksiyon ile siyatik sinire ulaşıldı. Açığa çıkarılan siyatik sinire 1 mm aralıklarla 4 ayrı yerden 4/0 katküt ile üçer adet gevşek düğümler atıldı. İnsizyon tabakalar halinde 3/0 ipekle kapatıldı. Sıçanlarda nöropatik ağrı gelişmesi açısından 21 gün beklendi. Sham (yalancı cerrahi) gruba ise siyatik sinir etkilenmeyecek biçimde cerrahi uygulandı; siyatik sinir ortaya konulduktan sonra cilt kapatıldı.



Resim 2 a. Siyatik sinirin bağlanması.

Resim 2 b. Cildin kapatılması

3.3. Deneş grupları:

Nöropatik ağrı geliştirilen hayvanlar kontrol, parasetamol, tramadol ve tramadol+parasetamol gruplarına rastgele ayrıldılar (Tablo 9). İlaç uygulamaları tek kör halde yapıldı.

Tablo 9. Çalışma grupları ve ilaç çizelgeleri.

Gruplar	Açıklama	Denek sayısı	Uygulanan içerik
1	Kontrol grubu	7	2 ml serum fizyolojik
2	Parasetamol grubu	7	400 mg/kg parasetamol
3	Tramadol grubu	7	50 mg/kg tramadol
4	Parasetamol +tramadol grubu	7	50 mg/kg tramadol+400 mg/kg parasetamol
5	Sham grup	7	yok

3.4. İlaçların hazırlanması ve uygulanması:

İlaçları uygulayabilmek amacıyla neonatal feeding tüp (10 G) kullanıldı. Lubrikan (lidokainli pomad) madde ile temas ettirilen nazogastrik tüp iki uygulayıcı tarafından özenle orogastrik yerleştirildi (Resim 3). Contramal damla (Tramadol, Abdi İbrahim, 100 mg/ml'de) ve Parasetamol (Parasetamol Toz, Havan Kimya Ecza Medikal ve Sağlık Gereçleri Ltd. Şirketi) kullanıldı. Laboratuvarda hassas terazi (Resim 4) ile ölçüm ardından manyetik karıştırıcıda (Resim 5) karıştırılarak 30 santigrad derecede çözölen parasetamol 70 mg/ml olacak halde hazırlanarak ratın ağırlığına göre nazogastrik tüp

aracılığıyla uygulandı. İlaç uygulamaları ardından 0,3 -0,5 ml sürükleyici serum fizyolojik verilerek tüp içinde ilaç hapsolması engellendi. Uygulanan volüm 2,5 ml.'yi aşmamasına dikkat edildi.

3.5. evF ile ölçüm:

Cerrahi girişimden sonraki 21. günde ilaç uygulanmasından sonra siyatik sinir ligasyonu uygulanan ekstremitede (sağ arka) 0. (ilaç veya serum fizyolojik uygulanmadan önce), 30., 60., ve 90. dakikalarda evF ile mekanik hiperaljezi ölçüldü. Cihaz kalibre edildikten sonra ratın ölçüm için üzeri açık, saydam konteynere konularak ortama alışması beklendi. Ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı, el değişikliği olmadı. Cihazın altında bulunan aynanın da yardımıyla evF iğnesi ratın sağ arka ekstremitesinin mid-plantar yüzeyine 90 derece dik olacak halde hafifçe dokunduruldu. Uygulanan basınç giderek artırıldı. Ratın pençesini çektiği değer bilgisayardan görülerek kayıt altına alındı. Hayvanın cildine zarar vereceği, ayrıca ölçüm güvenilirliğini yalancı olarak etkileyebileceğinden cut-off değer 1000 g olarak belirlendi. Hayvanın hareketlenmesi sırasında ağrıdan bağımsız olarak yaptığı geri çekme yalancı pozitif olarak değerlendirilip anlamlı olarak kabul edilmedi. Birkaç ölçüm yapılarak en uygun değer geçerli kabul edildi. Ölçümlerden sonra ratlar anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildiler



Resim 3. Nazogastrik feeding tüp (10 G) yerleştirilmesi **Resim 4.** Hassas terazi (SARTORIUS AG, GE212, Germany)



Resim 5. Manyetik karıştırıcı (IKA, MSH B, Germany)

3.6. İstatistiksel değerlendirme:

Ölçüm değerlerinin MPE (maksimal olası etkileri) olarak karşılıkları hesaplandıktan sonra elde edilen değerler istatistiksel analiz için kullanıldı.

$$\text{MPE} = \frac{\text{cut-off değeri} - 0. \text{ dk. değeri}}{\text{ölçüm değeri} - 0. \text{ dk. değeri}} \times 100$$

Tanımlayıcı bulgular ortalama (ort) \pm standart sapma (ss) olarak ifade edildi. Grupların normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis varyasyon analiz uygulandı. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Test kullanıldı. Bonferroni düzeltme katsayısı 6 olarak alındı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan ratların, cerrahi öncesi ve sonrasında ölçülen ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$) (Tablo 10). Ototomi ve yaralanma gözlenmedi.

Tablo 10. Rat Ağırlıkları

AĞIRLIK (gr)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	P
Cerrahi öncesi ağırlık (gr)	317,28±21,320	315,42±12,40	314,28±13,52	306,57±22,79	308,85±21,29	1,00
Cerrahi sonrası ağırlık (gr)	311,57±18,18	314,00±8,36	313,85±14,28	309,71±14,47	309,85±15,96	1,00

KKH modelinin etkinliği:

KKH modelinin etkinliğini değerlendirmek için Grup I ve Grup V'in ölçüm değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 11). Kontrol grubundaki (Grup I) ölçüm değerleri sham grubuna (Grup V) göre daha düşüktü. Bu veriler uygulanan cerrahinin etkin olduğunu, KKH uygulanan ratlarda nöropatik ağrının geliştiğini gösterdi.

Tablo 11. Grup I ve Grup V' in ölçüm değerleri (Ort ± SD).

Zaman (dk)	Grup I	Grup V	P
30. dk	1,030±0,797	1,47±2,30	0,00
60. dk	0,420±0,442	2,95±3,85	0,00
90. dk	0,610±0,652	1,73±1,27	0,00

Çalışma ilaçlarının etkinliği:

İlaç uygulamalarından sonraki ölçüm değerleri (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm grupların ölçüm değerleri. (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
30. dk	1,030±0,797	4,460±2,767	12,060±5,882	40,590±15,273
60. dk	0,420±0,442	9,490±5,447	61,950±5,668	79,200±9,130
90. dk	0,610±0,652	7,150±3,240	77,960±5,956	99,890±6,058

Parasetamolün etkisi:

Parasetamol uygulanan grup (Grup II) incelendiğinde; tüm değerlendirme zamanlarındaki ölçüm değerleri kontrol grubuna (Grup I) göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 13). Kontrol grubu dışındaki tüm gruplara (GrupIII-IV) göre ise daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo14, 15). En etkin olduğu ölçüm zamanı ise 60.dk. bulundu.

Tablo 13. Grup I ve Grup II ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman dk	Grup I	Grup II	P
30. dk	1,030±0,797	4,460±2,767	0,002
60. dk	0,420±0,442	9,490±5,447	0,002
90. dk	0,610±0,652	7,150±3,240	0,002

Tablo 14. Grup II ve Grup III ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman dk	Grup II	Grup III	P
30. dk	4,460±2,767	12,060±5,882	0,009
60. dk	9,490±5,447	61,950±5,668	0,002
90. dk	7,150±3,240	77,960±5,956	0,002

Tablo 15. Grup II ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman dk	Grup II	Grup IV	P
30. dk	4,460±2,767	40,590±15,273	0,002
60. dk	9,490±5,447	79,200±9,130	0,002
90. dk	7,150±3,240	99,890±6,058	0,001

Tramadolun etkisi:

Tramadol uygulanan grup (Grup III) incelendiğinde; tüm değerlendirme zamanlarındaki ölçüm değerleri kontrol (Grup I) ve parasetamol (Grup II) grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 16- 14). Tramadol + Parasetamol grubu (GrupIV) ile karşılaştırıldığında ise tüm ölçüm zamanlarındaki değerler, tramadol grubunda daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 17). En etkin olduğu ölçüm zamanı ise 90.dk. olarak gözlemlendi.

Tablo 16. Grup I ve Grup III ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman dk	Grup I	Grup III	P
30. dk	1,030±0,797	12,060±5,882	0,002
60. dk	0,420±0,442	61,950±5,668	0,002
90. dk	0,610±0,652	77,960±5,956	0,002

Tablo 17. Grup III ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman dk	Grup III	Grup IV	P
30. dk	12,060±5,882	40,590±15,273	0,003
60. dk	61,950±5,668	79,200±9,130	0,003
90. dk	77,960±5,956	99,890±6,058	0,005

Tramadol + Parasetamolün etkisi:

Tramadol + Parasetamol uygulanan grup (Grup IV) incelendiğinde; tüm değerlendirme zamanlarındaki ölçüm değerleri diğer tüm gruplara göre yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 18, 17, 15).

Tablo 18. Grup I ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman dk	Grup I	Grup IV	P
30. dk	1,030±0,797	40,590±15,273	0,002
60. dk	0,420±0,442	79,200±9,130	0,002
90. dk	0,610±0,652	99,890±6,058	0,001

5.TARTIŞMA

Nöropatik ağrının diğer ağrı türlerinden tamamen farklı olması, ayırıcı tanısının kolaylıkla yapılamaması ve doğru tedavi edilmediğinde kronikleşme olasılığı da taşıyan bir durum olması nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma tanı ve tedavisi zor olan hastalık grubuna yaklaşmamızı kolaylaştırmasına rağmen, nöropatik ağrı tedavisi basit bir tedavi değildir. Yeni tedavi seçeneklerine rağmen hala tüm nöropatik ağrı türlerine etkili tek bir tedavi yoktur.

Son yıllarda nöropatik ağrı tedavisi üzerine değişik algoritmalar ve rehberler yayınlanmıştır (2,3). Nöropatik ağrıda kullanılan ilaçlar, altta yatan mekanizmalara göre farklı etkinliklere sahiptir. İlaçların ağrı tipi üzerine etkinliğinin yanı sıra, potansiyel yan etkileri de tedavide önemlidir. Nöropatik ağrı tedavisinde primer amaç tek ajanla ağrının hafiflemesidir. Fakat monoterapi ile bu her zaman sağlanamamaktadır. Nöropatik ağrı yakınması bulunan hastaların çoğunda mevcut tedaviye rağmen orta-şiddetli düzeyde ağrı yakınmaları devam etmektedir (2). Kompleks ve dirençli durumlarda iki ya da daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına sıklıkla ihtiyaç vardır. Farklı etki mekanizmalarına sahip ajanlar birlikte kullanılarak, daha az yan etki ile daha etkin bir ağrı tedavisi gerçekleştirilebilir (12).

Tramadol, nöropatik ağrı tedavisi için yayınlanan rehberlerde yerini almıştır (3,6,8,59). Ciddi nöropatik ağrı ataklarında, kansere bağlı nöropatide, akut nöropatik ağrıda ve ilk seçenek ajanın doz titrasyonunu sağlamada tramadol önerilmektedir (3,10,11). Basit analjezikler diye tanımladığımız parasetamol ve NSAİİ'ler geleneksel olarak nöropatik ağrıda kullanılmazlar, çünkü nöropatik ağrı genellikle bu ilaçlara dirençlidir (10,60). Yapılan bir çalışmada nöropatik ağrılı hastaların % 25'inde nöropatik ağrıda etkili ilaçların hiç denenmediği ve bu hastaların da % 73'ünde parasetamol veya NSAİİ kullanıldığını ve yeterli ağrı kontrolünün sağlanmadığı rapor edilmiştir (61). Nöropatik ağrıda kullanılan diğer ajanlarla NSAİİ'rın kombine olarak kullanımlarını öneren çalışmalar vardır (10). Özellikle inatçı nöropatik ağrıda parasetamolün tedaviye ilave edilmesinin oldukça etkin olduğu rapor edilmiştir (15).

Deneysel nöropatik ağrı modellerinde, tramadol ile birlikte birçok ajanın (ketamin, kodein, ibuprofen, oksikodon, hidrokodon, morfin) kullanımı değerlendirilmiştir (18-20). Bu çalışmada deneysel nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda taramadol, parasetamol ve birlikte kullanımlarının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Nöropatik ağrı oluşturmak için yoğun bir şekilde çalışılan hayvan modelleri, periferik sinirde mekanik bir travma meydana getirilerek oluşturulan modellerdir. Bunlardan en

basiti, siyatik sinir kesilerek ve ligasyonu (bağlanması) ile olandır. Böylece oluşturulan lezyon, elektriksel sinir iletiminde hızlı ve geri dönüşsüz bir kesilmeye neden olur. Nöroma modeli olarak bilinen bu prosedürün, bir amputasyondan sonra veya sağlam bir sinir kesisinden sonra görülen insan sendromlarının benzeri olduğu öne sürülmüştür. Bu durumdaki sıçanlar, birkaç gün içinde sinir lezyonunun olduğu bacağa kendi kendine saldırı (self attack) şeklindeki davranışlar ortaya çıkar. “Ototomi” olarak adlandırılan bu durumda, zaman zaman bölgenin amputasyonu ile sonuçlanır. Ototominin hayvanın ağrı duyusuna yanıtı olduğundan kesinlikle emin olmak imkansızdır. Bu nedenle deneysel analizler için uygun kabul edilmemektedir. Sinir etrafına sinir çapından daha az boşluk kalacak şekilde gevşek düğümler atılan kronik konstriksiyon (sıkıştırma) hasarı yaygın olarak kullanılmaktadır. Spontan ağrıya ek olarak allodini ve hiperaljezi oluşturan bu modelde periferik bir nöropati oluşturulmaktadır. Siyatik sinir çevresine konan 4 tane bağ, intranöral ödem oluşturur ve sinir boğulur. Sıkışma, sinirin geniş myelinli aksonların tümünü ve küçük myelinli aksonların bir kısmını kesintiye uğratar. Genelde sinirin distalinde sinir dejenerasyona uğrar. Sinirin bağlanmasından 15 gün sonra aynı tarafta ağrılı ısı, mekanik ya da kimyasal uyarı vererek hiperaljezi oluşturulur. Anormal ağrı duyuları doruk noktasına 10-14 günde erişir. Belirgin ve kalıcı durumda ağrı hipoestezi ile yer değiştirdiğinden 2 ay içinde kaybolur (44,62). Çalışmamızda deneysel nöropatik ağrı modeli için KKH modelini uyguladık. Uyguladığımız modelin etkin olup olmadığını değerlendirmek için; siyatik sinir etkilenmeyecek biçimde cerrahi uygulanan sham grubu ile, kontrol grubu karşılaştırıldı. Elde edilen veriler uygulanan cerrahinin etkin olduğunu, KKH uygulanan ratlarda nöropatik ağrının geliştiğini gösterdi. Ayrıca hiçbir olguda ototomi gelişmedi. Bu durum da KKH modelinin doğru uygulandığını destekledi. Ölçümler için en az 15 gün beklenilmesi önerilmektedir. Literatürde birçok yayında 21. gün tercih edilmiştir ve önerilmiştir (41,63-66). Biz de çalışmamızda 21. günü tercih ettik.

Deneysel çalışmalarda nöropatik ağrıda mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesinde en çok önerilen evF metodudur (51-55). Isı ve nem ölçümlerinin hataya neden olması nedeni ile elektronik von Frey tercih edilmektedir. Bizde çalışmamızda evF’yi kullandık. İlaç uygulamalarından sonraki ölçüm zamanı ise uygulanan ilaçların farmakokinetiğine göre belirlenmektedir. Parasetamolün 200-400 mg/kg oral uygulanması ardından beyindeki maksimum konsantrasyona ulaşması 45-60 dk. olmaktadır ve gastrik boşalma zamanı belirleyici etkidir (17,67). Tramadol ise oral uygulamada 300 mg/kg üzerinde ratlarda toksik olduğu bildirilmiş, tek doz oral uygulamalarda 40-50 mg/kg aralığında kullanılmıştır

(68-71). Bu bilgiler ışığında ilaç uygulamasından sonra 30. 60. ve 90 dk.'larda ölçümleri yaptık.

Klinik çalışmalarda ağrılı polinöropatide, tramadol kullanımı plaseboya üstün bulunmuştur (5,7,63,64). Yapılan randomize klinik çalışmalarda tramadol PHN, ağrılı diyabetik polinöropati, farklı etyolojilerden ağrılı polinöropatiler, post amputasyon ağrısında ve kansere bağlı nöropatik ağrıyı azaltmıştır ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Fibromyaljide etkinliği kanıtlanmış tek opioiddir (72).

Tek taraflı mononöropati oluşturulan ratlarda intraperitoneal uygulanan tramadol, lezyonlu tarafta daha belirgin olmak üzere her iki ekstremitede de analjezik etki göstermiştir. Bu etki parsiyal olarak 0,1 mg/kg nalokson ile %30 antagonize edilmiştir (64,73-77). Nöropatik semptomlar olarak soğuk allodini ve mekanik hipersensitivite, nosiseptif komponent olarak da kuyruk fiske testine yanıt araştırılan bir deneysel çalışmada ise, morfin ve tramadolun etkileri karşılaştırılmıştır. Nosiseptif ağrı üzerinde morfin daha etkili (5-10 kat daha fazla) bulunurken, nöropatik semptomlar üzerine ise tramadolün daha etkili olduğu rapor edilmiştir (78).

Tramadol bileşik sinir aksiyon potansiyellerini konsantrasyona ve uyarım frekansına bağlı olarak farklı derecelerde bloke etmekte ve periferik sinir demetlerinde lokal anesteziyelere benzer etki göstermektedir (79,80). Önceleri periferik nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği gösterilen tramadolun spinal kord hasarına bağlı santral nöropatik ağrı tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (40). Tramadolun siyatik sinir hasarı rejenerasyonunda etkinliğini araştırılan bir çalışmada ise hasarlı sinirlerin tramadole daha duyarlı oldukları vurgulanmıştır. Yüksek konsantrasyonlarda sinir iletimini bloke ederek analjezi sağlamak amacıyla kullanılan tramadolun yaralanma ve/veya bir hasar sonrasında iletim karakteristiği değişmiş sinirlerde tedavi amacıyla düşük konsantrasyonlarda kullanılabileceği bildirilmiştir (79). KKH modelinde tramadolun termal hiperaljezi üzerinde etkinliğini araştırılan çalışmada; akut tedavi gruplarında tramadolun termal hiperaljeziyi doz bağımlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (74) .

Termal hiperaljezi oluşturulan ratlarda, farklı dozlarda tramadol uygulanarak nosiseptif eşik değerlendirilen bir çalışmada ise; düşük doz (1,25 mg/kg ip.) uygulamada nosiseptif eşik değişmediği, diğer dozlarda (5 ve 10 mg/kg ip.) nosiseptif eşik değerlerin arttığı bildirilmiştir. Termal hiperaljezi oluşturulmadan preemtif olarak uygulanan tramadolün ise etkin olduğu, santral hiperaljeziyi önlediği rapor edilmiştir (75).

Ratlarda tramadol uygulaması yapılan çalışmalarda oral 40-80 mg/kg doz kullanılmıştır. Biz çalışmamızda 50 mg /kg doz kullanmayı tercih ettik (70,71,81,82).

KKH ile nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda subkutan tramadol uygulaması ile mekanik hiperaljezinin azaldığı rapor edilen çalışmada bu etkinin 4 hafta sonra azaldığı bildirilmiştir (73). Çalışmamızda ölçümler sadece 21. günde yapılmıştır ve tramadol mekanik hiperaljeziyi önlemede serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre daha etkin bulunmuştur. Verilerimiz çalışmalarla uyumludur.

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar basit analjeziklerin de nöropatik ağrı tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Özellikle parasetamolün yeni çalışmalarda ortaya konulan etki mekanizmaları ile tek başına olmasa da multimodal ilaç uygulamaları için yeni seçenekler sunmaktadır. Parasetamolün santral siklooksijenazlara olan etkinliğinin periferik olanlara göre daha fazla olduğunu, ancak siklooksijenaz üzerindeki etkisinin onun antinosiseptif etkisini tümüyle açıklayamayacağı rapor edilmiştir (83). Parasetamolün etkinliği birçok nörotransmitterler (serotonerjik, opioidderjik, noradrenerjik, kolinerjik ve nitrik oksit sentetaz yolağı) ile etkileşimi sonucu gerçekleşmektedir (84). Parasetamol birçok ajanla (tramadol, kodein, fentanil, ibuprofen) kombine kullanıldığında daha etkin analjezi sağladığı gösterilmiştir (18,19,85-87).

Parasetamolün doz bağımlı olarak mekanik hiperaljeziyi azalttığı gösterilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yolla parasetamol 200-400 mg/kg doz aralığında kullanılmıştır; ancak bu dozlarla rat santral sinir sisteminde yeterli konsantrasyona ulaşabilmektedir (17,67). Nöropatik ağrıda parasetamolün lokal antinosiseptif etkilerinin kannabinoid reseptörler aracılığıyla geliştiği ortaya konulmuştur. Doz bağımlı olarak parasetamol mekanik hiperaljeziyi azaltmıştır. Bu etkileri CB1 ve CB2 reseptör antagonistleri ile inhibe edilmiştir. Periferik kannabinoid sistemin parasetamol analjezisinde yerine işaret edilmiştir (16). Çalışmamızda mekanik hiperaljeziyi önlemede parasetamol, serum fizyolojiğe göre daha etkin bulunurken, tramadol uygulanan gruba göre etkinliği oldukça az bulunmuştur. Bu veriler nöropatik ağrı tedavisinde parasetamolün tek başına kullanımının yeterli olmayacağı bilgisini desteklemektedir.

NSAİ'ler özellikle kronik nöropatik ağrı tedavisi uygulanan hastalarda kombine kullanımda, epizodik ara ağrıların tedavisinde yararlı olabilir (4). Hurley ve ark. ratlardaki çalışmasında gabapentin ve pregabaline eklenen düşük doz naproksen kombinasyonunun persistan inflamatuvar ağrının klinik tedavisinde avantajlı olabileceğini belirtmişlerdir (88). Ağrılı diyabetik nöropatili ratlarda, tramadol ve parasetamol kombinasyonunun

antinosiseptif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, evF. ile doz bağımlı olarak tramadol, parasetamol ve kombinasyonlarının antihiperalezik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır (87).

2010 yılında gözden geçirilen EFNS kılavuzuna göre ağırlı polinöropatide tramadol/parasetamol kombinasyonunun tramadolün yan etkileri dikkate alındığında daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (13,37). Tramadol ile parasetamolün istatistiksel anlamlılık elde edilebilmesi için 1:8.66, 1:19 ve 1:50 oranlarının uygun olduğu bildirilmiştir. 1:8 oranına dikkat edilmesinin nedenleri olarak 1:5.7 oranının altında aditif etkinin gerçekleşmemesi ve ticari olarak 1:8 oranında üretilmesi bildirilmektedir (89). Çalışmamızda 50 mg/kg tramadol ve 400 mg/kg parasetamol uyguladık. 1:8 oranına karşılık gelmektedir. Çalışmamızda tramadol+parasetamol kombinasyonu, tek başına tramadol kullanımına göre daha etkin bulunmuştur. Sonuçlarımız benzer çalışmalarla uyumludur.

Sonuç olarak; Çalışmamızda deneysel nöropatik ağrı modeli oluşturulan ratlarda, tramadol, parasetamol ve tramadol+parasetamol kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmiştir. Tramadol ve parasetamolün birlikte kullanımının, mekanik hiperaleziyi önlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Özellikle monoterapiye cevap vermeyen dirençli nöropatik ağrı tedavisinde kombine ilaç kullanımının daha yararlı olacağı ve tedavide kullanılan geleneksel ilaçlara parasetamol ilavesi ile daha etkin analjezi sağlanacağı kanısındayız.

6. SONUÇLAR

1- KKH geliştirilen ratlarda oral uygulanan 50 mg/kg tramadol ile anlamlı mekanik antihiperalezik etki elde edilmiştir.

2- KKH geliştirilen ratlarda oral uygulanan 400 mg/kg parasetamol ile anlamlı mekanik antihiperalezik etki elde edilmiştir.

3- KKH geliştirilen ratlarda oral uygulanan 50 mg/kg tramadol ile oral uygulanan 400 mg/kg parasetamol'e kıyasla daha potent mekanik antihiperalezik etki elde edilmiştir.

4- KKH geliştirilen ratlarda oral uygulanan 50 mg/kg tramadol ve 400 mg/kg parasetamol kombinasyonu ile daha etkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada 1: 8 oranında kombine edilen tramadol ve parasetamol'ün ratlarda KKH'na bağlı kronik nöropatik ağrı üzerinde mekanik hiperaleziyi daha etkili azalttığını ortaya koyduk.

7. ÖZET

Nöropatik ağrının tedavisinde primer amaç tek ajanla ağrının hafifletilmesidir. Ancak rutin pratikte monoterapi ile bu her zaman sağlanamamaktadır. Kompleks ve dirençli durumlarda iki ya da daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına sıklıkla ihtiyaç vardır. Bu randomize deneysel çalışmanın amacı nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda ayrı ayrı veya kombine uygulanan tramadol ve parasetamolün mekanik antihiperalezik etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda 35 adet Winstar erkek rat (280-316 gr.) kullanıldı. Rastgele 5 gruba (kontrol, parasetamol, tramadol, tramadol+parasetamol, sham) ayrılan (n:7) ratların cerrahi öncesi mekanik uyarıya verdikleri yanıtlar (bazal değerler) elektronik von Frey (evF) ile ölçülerek kaydedildi. Ratların (28 rat) sağ arka ekstremitelerine kronik konstriktif hasar KKH modeli uygulandı. Sham grubunda ise siyatik sinir etkilenmeyecek şekilde cerrahi uygulandı.

Cerrahi uygulamadan 21 gün sonra nöropatik ağrı gelişen ratların mekanik ağrı eşikleri tekrar ölçüldü (0. dk). Daha sonra orogastrik sonda (10 G.) yerleştirilen ratlara 2 ml serum fizyolojik (Grup 1), 400mg/kg parasetamol (Grup II), 50 mg/kg tramadol (Grup III), 50 mg/kg tramadol +400 mg/kg parasetamol (Grup IV) uygulanarak 30.,60.,90. dk.larda sağ arka ekstremitelerinde evF. ile aynı araştırmacı tarafından ölçümler yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için Mann-Whitney U Test ile Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

KKH modelinin etkinliğini değerlendirmek için Grup I ve Grup V'in ölçüm değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubundaki ölçüm değerleri daha düşüktü. Parasetamol, tramadol ve tramadol+parasetamol grubundaki ölçüm değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$). Tramadol grubu parasetamol grubuna göre, tramadol+parasetamol grubu ise tramadol grubuna göre daha etkin bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak, deneysel nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda, tramadol+parasetamol kombinasyonunun daha etkin olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: tramadol, parasetamol, nöropatik ağrı, kronik konstriksiyon hasarı, elektronik von Frey, rat

8. SUMMARY

Assessment of tramadol-paracetamol combination's effectiveness in a neuropathic pain model in rats.

Primary goal for relieving neuropathic pain is a mono-modal drug therapy. However, not all medical conditions are mono-modal. A multimodal approach by combining agents with several mechanisms acting synergically is needed in complicated and mono-modal - resistant pain states. The primary aim of this randomized preclinical study was to evaluate efficacy of paracetamol (acetaminophen) and tramadol alone or in combination on mechanical hyperalgesia.

The principles outlined in the Declaration of Helsinki were strictly followed throughout all experiments. Male adult Wistar rats (body weight 280-316 gr) were randomizedly labeled in 5 groups (n:7) as control, paracetamol, tramadol, tramadol+paracetamol and sham. Mechanical thresholds were measured by electronic von Frey (evF.) (basal value) before undergoing surgery. Chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve was induced on the right hind limb, except sham group.

Mechanical thresholds were re-measured on 21 th. day (0. min. value) using evF. Saline 2 ml.(Group I), paracetamol 400 mg/kg (Group II), tramadol 50 mg/kg, tramadol 50+paracetamol 400 mg/kg (Group IV) were applied via orogastric tube (10 G). The effects of drugs on mechanical hypersensitivity were measured on 30. ,60. ,90. min.s on the right hind paw using evF. Mann-Whitney U Test and Kruskal-Wallis Test were used for statistical analysis. P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

There were significant differences between Group I and Group V ($p < 0.05$) indicating that CCI was occurred. Values of the control group were lower. Values of Paracetamol, Tramadol, Tramadol+Paracetamol groups were all greater than that of the control group ($p < 0.05$). Tramadol group was found to be more effective than paracetamol group and tramadol+paracetamol group than tramadol group ($p < 0.05$).

As a conclusion, we have found out that, tramadol+paracetamol combination was more effective in rats with a neuropathic pain model.

Key words: tramadol, paracetamol / acetaminophen, neuropathic pain, chronic constriction injury, electronic von Frey, rat

9. KAYNAKLAR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 29;70:1630-5.
2. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:3-14.
3. Attal N, Cruccia G, Baron R: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1113-23.
4. Raffa R: Pharmacology of oral combination analgesics: *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001; 26: 257-264.
5. Reeves RR, Burke RS: Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs of Today* 2008,44:827-36.
6. Harati Y, Gooch C , Swenson M : Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50:1842-46.
7. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999 ;83:85-90.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
9. Keskinbora K, Aydın I: Atipik opioid analjezik :tramadol. *Ağrı* 2006;18:1-19.
10. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D: A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004 ;26:951-79.
11. Namaka M, Leong C, Grossberndt A: A treatment algorithm for neuropathic pain: an update. *Consult Pharm* 2009 ;24:885-902.
12. Raffa R, Pergolizzi JV, Tallarida RJ: Analgesic combinations *J Pain* 2010;11: 701-9.
13. Raffa R: Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol* 2006;25: 9-15.
14. Ripamonti C, Ticozzi C, Zecca E: Continuous subcutaneous infusion of ketorolac in cancer neuropathic pain unresponsive to opioid and adjuvant drugs. A case report. *Tumori* 1996;82:413-15.
15. Gulcu N, Karaaslan K, Ozturan KE: Intravenous paracetamol for pain relief in a patient with neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:956-57.
16. Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P :The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathicpain are mediated by cannabinoid receptors. *European Journal of Pharmacology* 2007; 573: 214-215.
17. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E: Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003;99:976-81.
18. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25:1123-41.
19. Jung YS, Kim DK, Kim MK: Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clinical Therapeutics* 2004; 26:1037-45.
20. Kong VK, Irwin MG: Adjuvant analgesics in neuropathic pain. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:96-100.
21. Erdine S: Ağrı. 3. baskı. Nobel Yayınevi; 2007.p.19-48,461-470.

22. Grass GW. Neuropathic pain. In: Vadivelu N: Essentials of pain management Springer, 2011: 515-538.
23. Johnson M. Physiology of chronic pain. In: Banks C: Chronic pain management. Whurr Publishers, 2005:36-73.
24. Lenz AF, Casey KL, Willis WD: The human pain system. Cambridge University Press, 2010: 453-537.
25. Zhuo M: Molecular pain. Springer,2007:109-156.
26. Tan E: Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu. Snaps, 2009:10-30.
27. Erdine S: Ağrı sendromları ve tedavisi. Gizben matbaacılık, 2003:207-218.
28. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N: Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380-7.
29. Marcus AD: Chronic pain. Humana Pres, 2009:173-193.
30. Rice SC, Justins D: Chronic pain. Hodder Arnold Publishing 2008.
31. Nickel FT, Seifert F, Lanz S: Mechanisms of neuropathic pain. European Neuropsychopharmacology 2012; 2:81-91.
32. Basbaum AI, Bushnell C: Science of Pain Elsevier 2009.
33. Zimmermann M :Pathobiology of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001;429:23-37.
34. Serpell M: Role of the sympathetic nervous system in pain. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2005;2:52-55.
35. Serpell M: The place of pharmacological treatment in chronic pain Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2008;2: 42–46.
36. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;118:289-305.
37. Attal N, Cruccu G, Baron R: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-23.
38. Thompson D: Toward a pharmacoeconomic model of neuropathic pain. Clin J Pain 2002;18:366-72.
39. Uyar M, Eyigör C: Nöropatik ağrı tedavisinde non-opioid ve opioid ajan kullanımı. Ağrı 2008; 20: 6-16.
40. Norrbrink C, Lundeberg T: Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain 2009; 25:177-84.
41. Güneli E, Karabay NU, Apaydın S: Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain Pharmacology Biochemistry and Behavior 2007; 88: 9-17.
42. Kayaalp O: Tıbbi farmakoloji. Hacettepe Taş ,2009:650-774.
43. Craig LF: The laboratory rat. Elsevier, Academic Pres, 2006:33-95.
44. Önal A :Ağrı hayvan modelleri. Ağrı Bülten, 2009:1-6.
45. Szallasi A: Analgesia methods and protocols. Springer, 2010:155-158.
46. Ma C, Zhang JM: Animal models of pain. Springer, Humana Pres, 2011:71-81.
47. Luo ZD: Pain research methods and protocols. Springer, Humana Press 2004:67-90.
48. Vissers K, De Jongh R, Hoffmann V: Internal and external factors affecting the development of neuropathic pain in rodents. is it all about pain? Pain Practice 2003;3:4, 326-42.
49. Kim KJ, Yoon YW, Chung JM.: Comparison of three rodent neuropathic pain models. Exp Brain Res 1997;113:200-206.

50. Hogan Q, Sapunar D, Modric-Jednacak K: Detection of neuropathic pain in a rat model of peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 2004;101:476-487.
51. Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O: von Frey hairs: new materials for a new design. *European Journal of Pain* 2001;5: 341-2.
52. Keizer D, van Wijhe M, Post WJ :Assessment of the clinical relevance of quantitative sensory testing with von frey monofilaments in patients with allodynia and neuropathic pain. a pilot study. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:658-63.
53. Lambert GA, Mallos G, Zagami AS: von Frey's hairs--a review of their technology and use:a novel automated von Frey device for improved testing for hyperalgesia. *J Neurosci Methods* 2009;15:420-26.
54. Keizer D, van Wijhe M, Post WJ: Quantifying allodynia in patients suffering from unilateral neuropathic pain using von frey monofilaments *Clin J Pain* 2007;23:85-90.
55. Möller KA, Johansson B, Berge OG: Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer. *J Neurosci Methods* 1998 ;1:41-47.
56. Flecknell P: *Laboratory animal anaesthesia*. 3rd edition Elsevier Academic Press 2009.
57. Wolfensohn S ,Lloyd M: *Handbook of laboratory animal management and welfare*. Blackwell Publishing, 2003: 74-137.
58. Bennett GJ., Xie YK.: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
59. Leon-Casasola O: New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2011; 12: 100-108.
60. Backonja MM, Serra J: Pharmacologic management part I :better studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004;5:28-47.
61. Gilron I, Bailey J, Weaver DF: Patients' attitudes and prior treatments in neuropathic pain: a pilot study. *Pain Res Manag* 2002; 7: 199-203.
62. Jeong Y, Holden EJ: Commonly used preclinical models of pain. *Western Journal of Nursing Research* 2008;30:350-64.
63. Okuducu H ,Önal SA: Is nitric oxide involved in the antinociceptive activity of tramadol? findings in a rat model of neuropathic pain. *Ağrı* 2005;17:31-40.
64. Apaydın S, Uyar M, Karabay NU: The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sciences* 2000;66:17,1627-37.
65. Ramer MS, Bisby MA: Rapid sprouting of sympathetic axons in dorsal root ganglia of rats with a chronic constriction injury. *Pain* 1997;70:237-44.
66. Howard RF, Walker SM, Mota PM: The ontogeny of neuropathic pain: postnatal onset of mechanical allodynia in rat spared nerve injury and chronic constriction injury models. *Pain* 2005;115:382-9.
67. Courade JP, Caussade F, Martin K: Effects of acetaminophen on monoaminergic systems in the rat central nervous system. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 364:534-537.
68. Lopez-Munoz FJ, Diaz-Revalb I, Terronc JA: Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. *European Journal of Pharmacology* 2004; 484: 157-165.
69. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP: The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicology Letters* 1998; 95: 63–71.
70. Inass IG: Biochemical toxicity induced by tramadol administration in male rats *The Egypt J Hosp Med* 2006;23: 353 – 362.

71. Hanan MR: The immunological and histopathological changes of tramadol, tramadol/acetaminophen and acetaminophen in male albino rats "comparative study". *The Egypt J Hosp Med* 2011; 45: 477-503 .
72. Reisli R: Kanser dışı kronik ağrıda opioid kullanımı. *Ağrı Bülten* 2012/1.
73. Hama A, Sagen J: Altered antinociceptive efficacy of tramadol over time in rats with painful peripheral neuropathy. *Eur J Pharmacol* 2007; 559: 32-37.
74. Tsai YC, Sung YH, Chang PJ, Kang FC, Chu KS: Tramadol relieves thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Clin Pharmacol* 2000; 14: 335-340
75. Bianchi M, Panerai AE: Anti-hyperalgesic effects of tramadol in the rat. *Brain Research* 1998; 797: 163-66.
76. Ide S, Minami M, Ishihara K: Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology* 2006;51:651-58.
77. Zegpi C, Gonzales C, Pinardi G: The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol. *Pharmacological Research* 2009;60:291-95.
78. Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schug SA: Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. *Drugs in R&D* 2007;8:51-7.
79. Güneş Y, Mert T, Dağlıoğlu YK: Deneysel siyatik sinir hasarının rejenerasyonunda tramadolün etkisi. *Ağrı* 2005; 17: 33-38.
80. Tsai YC, Chang PJ, Jou IM: Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2001; 92:1547-51.
81. Tao Q, Stone DJ, Borenstein MR: Differential tramadol and o-desmethyl metabolite levels in brain vs. plasma of mice and rats administered tramadol hydrochloride orally. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:99-106.
82. Wu WN, Mckown LA, Gauthier AD, Jones WJ, Raffa RB: Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. *Xenobiotica* 2001;31:423-441.
83. Warner TD, Vojnovic I, Giuliano F: Cyclooxygenases 1,2, and 3 and the production of prostoglandin I2: investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2 selective inhibitors in rat tissues. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2004;2:642-47.
84. Smith SS: Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009;12:269-80.
85. Moore A, Collins S, Carroll D: Paracetamol with and without codein in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70:193-201.
86. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ: Randomized study of tramadol /acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr med res opin* 2007;23:147-61.
87. Gong Y H, Yu X R, Liu H L, Yang N, Zuo P, Huang Y G: Antinociceptive effects of combination of tramadol and acetaminophen on painful diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic ratsy. *Acta Anaest Taiw* 2011; 49: 16-20.
88. Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M: Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia *Anesthesiology* 2002;97:1263-73 .
89. Fernandez- Dueñas V , Poveda R, Sánchez S: Synergistic interaction between fentanyl and a tramadol: paracetamol combination on the inhibition of nociception in mice. *J pharm Sci* 2012; 118: 299-302.

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerimi geliştirmemde bana emeği geçen hocalarım; Prof. Dr. Şeref Otelcioğlu, Prof. Dr. Selmin Ökesli, Prof. Dr. Cemile Öztin Öğün, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Doç. Dr. Aybars Tavlan, Doç. Dr. Atilla Erol, Yrd.Doç.Dr.Ahmet Topal, Yrd.Doç.Dr.Gamze Sarkılar, Yrd.Doç.Dr.Tuba Berra Erdem Sarıtaş, Yrd. Doç.Dr. Hale Borazan, Yrd. Doç Dr.Alper Kılıçaslan ve Yrd. Doç. Dr. Funda Gök'e, tez çalışmam süresince her aşamada beni destekleyen ve bana yol gösteren özel ilgi ve emeğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun'a, tez çalışması aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı Prof.Dr.Hülagu Barışkaner ve Arş. Gör. Şengal Bağcı Taylan'a, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi, ağrı bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına, tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Uzm. Dr. Mehmet Uyar'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sırasında manevi olarak destekleyen annem Şermin Çankaya, babam Yusuf Çankaya, kız kardeşim Uzm. Dr. Şeyda Çankaya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Barış ÇANKAYA